Fundación redGDPS
Comprometidos con la DIABETES

Diabetes práctica

Volumen 14 - Número 02 - 2023
Periodicidad trimestral

Actualización y habilidades en Atención Primaria

01 Filosofía del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia de la redGDPS
Fundación redGDPS
Página 38

02 ¿Qué hay de nuevo en la base de la pirámide adaptándola a la persona con diabetes mellitus?
Ángeles Álvarez Hermida
Olga Gómez Ramón
Página 40

03 Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. RedGDPS 2023
Francisco Javier García Soidán
Página 43

04 Nuevo árbol de decisión para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica de la redGDPS
VVAA
Página 53

05 Déficit de hierro en paciente con insuficiencia cardíaca, una comorbilidad infradiagnosticada a tenor de un caso clínico
Manuel Antonio Ruiz Quintero
Página 60

06 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes 2023
Noelia Sanz Vela
Fátima Victoria Villafañe Sanz
Página 68

Activitat acreditada pel Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries - Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud con **1,4 créditos** y registrada con el núm. **09/035085-MD**

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria

Coeditores de la revista:
Enrique Carretero Anibarro
Laura Romera Liébana

Comité editorial:
Carlos Hernández Teixidó
Juan Martínez Candela
Enrique Carretero Anibarro
Laura Romera Liébana

Comité honorífico:
Sara Artola Menéndez
Josep Franch-Nadal
Francisco Javier García Soidán
Javier Díez Espino
Joan Barrot de la Puente

Web redGDPS:
www.redgdps.org

La acreditación que ese otorga es únicamente para personal médico/medic. familiar y comunitaria y personal de enfermería/familiar y comunitaria.

Depósito legal: C 579-2023

ISSN: 2013-7923

© 2023: De los autores.

© de la edición 2023: Fundación redGDPS

© de la imagen de portada: spukkato - istockphoto.com

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

La pirámide nutricional recomendada se compone de alimentos ricos en fibra, como algunas de las verduras y frutas que aparecen en portada, ejemplo de alimentos que resaltan la importancia de una dieta equilibrada en las proporciones adecuadas, así como la monitorización regular de la glucosa y una atención clínica global en el contexto de la diabetes.

Los objetivos de la redGDPS son desarrollar y potenciar actividades formativas y de investigación que contribuyan a aumentar el conocimiento sobre la enfermedad y a mejorar la calidad de la atención a las personas con diabetes.

La redGDPS no promueve ninguna actividad que pueda inducir a la prescripción de fármacos, uso de sistemas de determinación de glucosa o productos dietéticos. En caso de detectarse esta situación, rogamos nos lo comunique al e-mail diabetespractica@redgdps.org.

SUMARIO

Filosofía del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia de la redGDPS
Fundación redGDPS 38

¿Qué hay de nuevo en la base de la pirámide adaptándola a la persona con diabetes mellitus?
Ángeles Álvarez Hermida
Olga Gómez Ramón 40

Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. RedGDPS 2023
Francisco Javier García Soidán (Coord.) 43

Nuevo árbol de decisión para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica de la redGDPS
F Adán Gil, I Aranbarri Osoro, J Barrot de la Puente, A Cebrián Cuenca, J Franch Nadal, O Gracia García, J Pardo Franco, M Ruiz Quintero, A Valle Muñoz 53

Déficit de hierro en paciente con insuficiencia cardíaca, una comorbilidad infradiagnosticada a tenor de un caso clínico
Manuel Antonio Ruiz Quintero 60

Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes 2023
Noelia Sanz Vela
Fátima Victoria Villafañe Sanz 68

Filosofía del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia de la redGDPS

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad muy prevalente, que se asocia frecuentemente con otras comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular, por lo que se incrementa de forma muy importante la morbimortalidad y se reduce la calidad de vida de las personas que la padecen.

En la génesis de este problema no interviene solo la hiperglucemia, sino toda la constelación de factores de riesgo que acompañan a la enfermedad. Por tanto, el objetivo final de tratar a una persona con diabetes no es únicamente reducir la glucemia o los factores de riesgo de forma individual, sino que debe ser el de prevenir la aparición de complicaciones y mejorar su calidad de vida. Para ello es imprescindible un abordaje integral de acuerdo con las evidencias más recientes, las posibilidades terapéuticas y las preferencias del paciente.

Desde 1995, en nuestro país, se ha experimentado un progresivo incremento del porcentaje de pacientes con buenos controles de la hemoglobina glucosilada (HbA1c), de manera que la meseta de pacientes con HbA1c < 7 % alcanzó su máximo alrededor del año 2013 y, desde entonces, se ha mantenido en torno a un 56-58 %, y un 81 % de los pacientes con niveles de HbA1c < 8 %[1]. Se han observado curvas similares en otros países, aunque con peores porcentajes (en Estados Unidos se mantienen alrededor del 50 %)[2], por lo que muy posiblemente existe un techo de cristal en el porcentaje de pacientes bien controlados por la propia historia natural de la enfermedad, las características del paciente y del sistema sanitario y otros muchos factores.

A nivel poblacional, considerando el control de la presión arterial (PA) y los lípidos, esta estabilización de la curva no es tan evidente y el porcentaje de pacientes bien controlados sigue mejorando lentamente: así, en el año 2018, el 72 % de los pacientes tenían una PA ≤ 140/90 mmHg, y un 70 % de los que presentaban antecedentes cardiovasculares tenían bien controlado el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (cLDL) (<100 mg/dl)[1].

En los últimos años han aparecido nuevos fármacos antidiabéticos que han demostrado evidencias en la reducción de la enfermedad cardiovascular, la insuficiencia cardíaca, la progresión de la enfermedad renal y la mortalidad, tanto en ensayos clínicos como estudios en un entorno de práctica clínica habitual. Este efecto va más allá de la simple reducción de la HbA1c y, en algunos casos, se produce de forma independiente a esta[3-10].

Este hecho, junto con el mejor control de algunos factores de riesgo, ha ocasionado una reducción importante del impacto de la enfermedad cardiovascular (CV) en las personas con DM2. En el periodo 1997-2015, la enfermedad coronaria se ha reducido en un 68 %, la enfermedad cerebrovascular en un 53 % y las amputaciones en un 52 %[11]. En nuestro país, en el periodo 1997-2015, los ingresos hospitalarios potencialmente prevenibles relacionados con la diabetes se redujeron un 5,1 % anual[12]. También en España, la mortalidad de las personas con diabetes viene reduciéndose progresivamente: durante el periodo 1998-2013 se redujo en un 25 % en los hombres y un 41 % en las mujeres[13].

Algunos estudios recientes en países desarrollados apuntan que, actualmente, la primera causa de mortalidad en los pacientes con DM2 ya no es la enfermedad CV, sino el cáncer[14].

Por tanto, a nivel poblacional no parece existir un paralelismo entre el porcentaje de población con adecuados niveles de la HbA1c exclusivamente y la reducción de la enfermedad cardiorrenal o de la mortalidad.

Por otro lado, es cada día más evidente la necesidad de individualizar no solo los objetivos de control sino las exploraciones y las medidas terapéuticas según las características de cada paciente. Tan importante como reducir la morbimortalidad es garantizar la seguridad de los pacientes y evitar la iatrogenia. Cada paciente en diferentes momentos de su historia va a necesitar distintas opciones terapéuticas con distintos objetivos.

En nuestro país la media de edad de debut de la DM2 es de 62 años aproximadamente, siendo muy frecuente la coexistencia de otras comorbilidades que a menudo limitan el uso de algunas familias de antidiabéticos. Solo un 20 % de los pacientes con DM2 no presentan condicionantes clínicos que hagan recomendable el uso de algunas familias farmacológicas. Por ejemplo, existe un 33 % de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y un 37 % mayores de 75 años o con fragilidad, en quienes se debe priorizar el uso de fármacos más seguros y con menos efectos secundarios[15]. Sin duda, la utilización de pautas terapéuticas individualizadas con uso fármacos más seguros ha contribuido a la reducción del número de ingresos por hipoglucemias severas (un 39 % en mujeres y un 22 % en hombres en el periodo 2005-2015) y de la mortalidad por hipoglucemias (reducción de un 5,2 % anual en hombres y de un 7 % en mujeres)[16].

Según van surgiendo nuevas evidencias y opciones terapéuticas, la Fundación redGDPS va publicando periódicamente recomendaciones, anteponiendo siempre el objetivo final de mejorar la calidad de vida de las personas con diabetes.

El objetivo prioritario del algoritmo de tratamiento de la DM2 de la redGDPS es hacer recomendaciones terapéuticas individualizadas para cada paciente. Dado que no existe un tratamiento universalmente ideal para todos los pacientes, se deben tener en cuenta las características específicas de cada uno; por ejemplo, el tratamiento para un anciano frágil sería diferente del de un paciente joven con cardiopatía isquémica, o del de una mujer con obesidad o un paciente con ERC[17]. En este sentido, nos parece de vital importancia que los médicos puedan acceder a las distintas opciones terapéuticas sin restricciones.

Los profesionales responsables del tratamiento de los pacientes con DM2 deben tener acceso a todo el arsenal terapéutico para su uso individualizado en cada caso. La finalidad es reducir la aparición y progresión de complicaciones, evitar efectos adversos y problemas de seguridad, y hacer todo esto considerando la relación coste/eficacia de cada opción terapéutica y la política de uso racional de los medicamentos.

Estos principios son la base de todos los algoritmos elaborados y publicados por la redGDPS, y se seguirán manteniendo en el presente y en sus futuras ediciones; su actualización periódica es esencial para ofrecer la terapia óptima a cada paciente acorde a las recomendaciones de las últimas evidencias.

Fundación redGDPS

BIBLIOGRAFÍA

1. Mata-Cases M, Vlacho B, Real J, Puig-Treserra R, Bundo M, Franch-Nadal J, Mauricio D. Trends in the Degree of Control and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in People With Type 2 Diabetes in a Primary Care Setting in Catalonia during 2007-2018. Front. Endocrinol. 2022;12:810757.
2. Fang M, Wang D, Coresh J, Selvin E. Trends in Diabetes Treatment and Control in U.S. Adults, 1999-2018. N Engl J Med 2021; 384:2219-28.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-28.
4. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377(7):644-57.
5. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019;380(4):347-57.
6. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(19):1834-44.
7. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Díaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394:121-30.
8. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2019;380(24):2295-306.
9. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-46.
10. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2023; 388(2):117-27.
11. Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. N Engl J Med., 2014;370:1514-1523.
12. Gómez-Huelgas R; Lara-Rojas CM, López-Carmona MD, Jansen S, Barba R, Zapatero A, et al. Trends in Diabetes-Related Potentially Preventable Hospitalizations in Adult Population in Spain, 1997-2015: A Nation-Wide Population-Based Study. J Clin Med. 2019;8(4):492.
13. Orozco-Beltrán, D; Guillén-Molla, A, Cebrián AM, Pomares FJ, Sánchez E, Garrido A, Quesada JA, Carratala MC, Gil-Guillen V. Evolución de la mortalidad por diabetes mellitus en España: análisis del periodo 1998-2013. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2017;70(6):433-443.
14. Pearson-Stuttard J, Bennett J, Cheng YJ, Vamos EP, Cross AJ, Ezzati M, Gregg EW. Trends in predominant causes of death in individuals with and without diabetes in England from 2001 to 2018: an epidemiological analysis of linked primary care records. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021r;9(3):165-173.
15. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real, J, Vlacho B, Gómez-García A, Mauricio D. Evaluation of clinical and antidiabetic treatment characteristics of different sub-groups of patients with type 2 diabetes: Data from a Mediterranean population database. Prim Care Diabetes 2021;15(3):588-595.
16. Orozco-Beltrán D, Guillén-Molla A, Cebrián AM, Pomares FJ, López A, Carratala MC. Hospital admissions trends for severe hypoglycemia in diabetes patients in Spain, 2005 to 2015. Diabetes Res Clin Pract 2021;171:108565.
17. Mata Cases M, Artola Menéndez S, Díez Espino J, Ezkurra Loiola P, García Soidán FJ, Franch Nadal J. Algoritmo de tratamiento de la DM2, de la redGDPS 2020. Diabetes Práctica. 2020;11(02):41-76. Disponible en: www.redgdps.org/algoritmo-de-tratamiento-de-la-dm2-de-la-redgdps-2020.

¿Qué hay de nuevo en la base de la pirámide adaptándola a la persona con diabetes mellitus?

Ángeles Álvarez Hermida

Enfermera especialista familiar y comunitaria, Enfermera educadora referente en diabetes del Centro de Salud Goya, Madrid

Olga Gómez Ramón

Enfermera especialista familiar y comunitaria, Enfermera educadora y de práctica avanzada en diabetes. Educadora referente de la red de Primaria, Especializada y Residencias Sanitarias. Xarxa sanitaria, social y docente de Santa Tecla, Tarragona

RESUMEN

Las pirámides nutricionales han sido objeto de actualización constante para establecer estándares de ingesta equilibrada de alimentos. Recientemente, se ha incorporado una nueva base a la pirámide, la cual no solo se enfoca en la alimentación, sino también en los hábitos de vida saludables como componente fundamental. De esta manera, la pirámide no solo aborda la nutrición, sino también la adopción de hábitos saludables en general. Además, se ha incluido una sección específica para personas con diabetes, adaptando la base de la pirámide a su realidad.

Tradicionalmente, la pirámide nutricional ha sido una guía visual indicadora de los diferentes grupos de alimentos y las cantidades recomendadas de cada grupo para lograr una dieta equilibrada. Sin embargo, en la actualidad, esta pirámide ha evolucionado para incluir no solo la alimentación, sino también los estilos de vida saludables. De este modo, se convierte en una herramienta integral que considera tanto la alimentación adecuada como otros factores que influyen en la salud y el bienestar de las personas.

Palabras clave: dieta mediterránea, evaluación nutricional, recomendaciones de planificación de la salud, atención primaria de salud, salud comunitaria.

Keywords: mediterranean diet, nutritional assessment, Health Planning Recommendations, Primary Care Health, Community Health care.

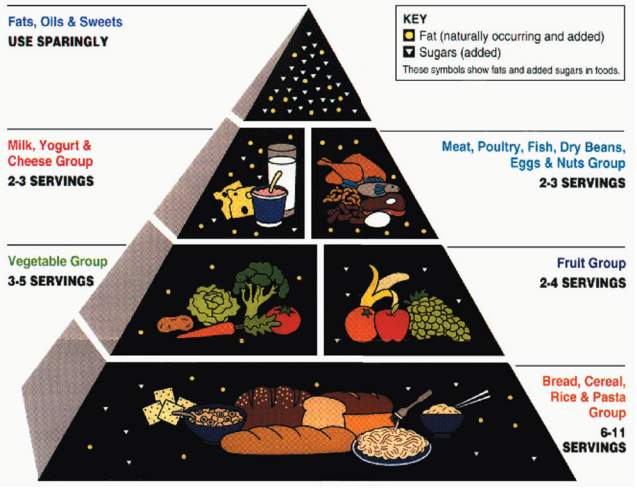
La pirámide nutricional se ha convertido en un instrumento divulgativo de la alimentación saludable por su fácil replicabilidad e implementación.

Si realizamos una breve revisión histórica veremos que, ya a principios de los 90, el Departamento de Agricultura de Estados Unidos creó una estructura piramidal de alimentos que otros muchos tomaron como referencia (Figura 1).

En agosto de 2004, ese mismo departamento anunció que la pirámide alimentaria no estaba cumpliendo adecuadamente sus objetivos y que era necesario revisarla. En tal año, la pirámide nutricional de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC) hizo su aparición y, desde entonces, se ha utilizado frecuentemente[1] (Figura 2).

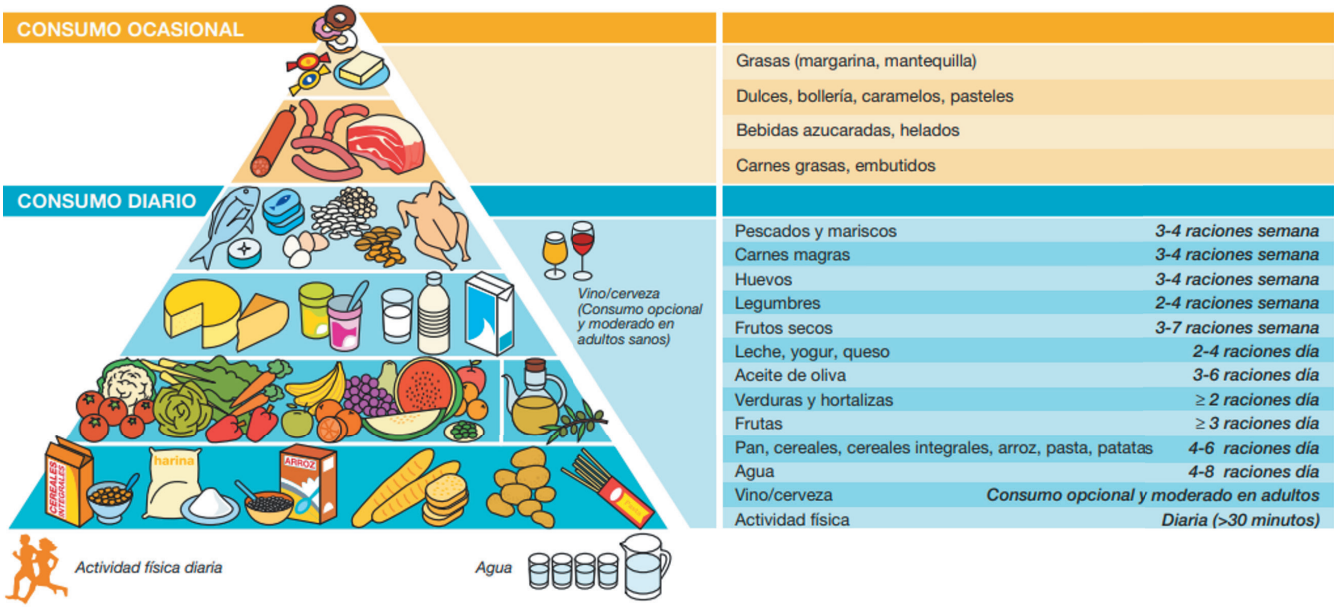
Esta pirámide ha ido evolucionando hasta su última versión (Figura 3) en 2019[3] donde, por primera vez, sociedades científicas de Atención Primaria han participado y avalado los contenidos

Figura 1. Pirámide nutricional propuesta inicialmente por Estados Unidos, 1990.



Fuente: Departamento de Agricultura de Estados Unidos (https://naldc.nal.usda.gov/download/CAT40000642/PDF).

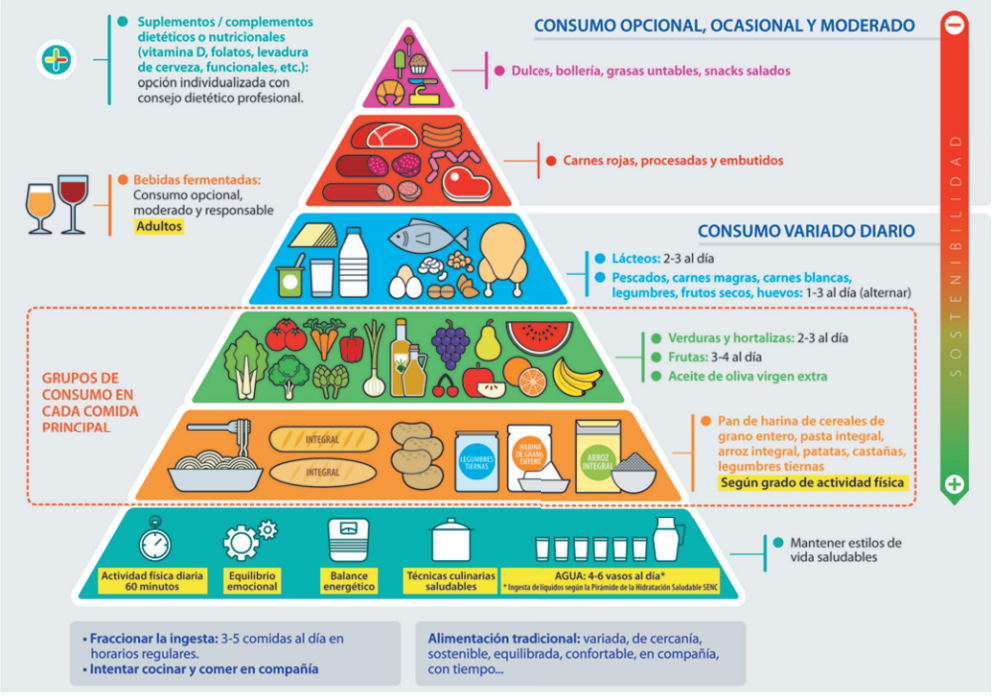
Figura 2. Pirámide de la alimentación saludable para adultos sanos de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC), 2004.



Fuente: reproducida de la SENC (Sociedad Española de Nutrición Comunitaria). *Guía de la alimentación saludable*, Madrid, 2004[2].

de la *Guía de la Alimentación Saludable para Atención Primaria y Colectivos Ciudadanos:* la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC).

Figura 3. Pirámide de la alimentación saludable de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC), 2019.



Fuente: tomada del díptico diseñado por la SENC en colaboración con otras sociedades científicas referentes en Atención Primaria (SEMG, SEMERGEN, SEPEAP y semFYC), en el documento "Guía de la Alimentación Saludable para Atención Primaria y Colectivos Ciudadanos", 2019[3].

Tabla 1. La pirámide alimentaria adaptada a la persona con diabetes mellitus.

ACTIVIDAD	DESCRIPCIÓN
Actividad física/ejercicio físico	Actividad física diaria recomendada de 60 minutos[3]. Las personas con diabetes realizarán, al menos, 150 minutos de ejercicio aeróbico de intensidad moderada a intensa, tres días por semana, aunque no más de dos días consecutivos sin actividad. Además, se aconsejan ejercicios de resistencia en 2-3 sesiones por semana, en días no consecutivos[4].
Equilibrio emocional	El equilibrio emocional hace referencia a la alimentación consciente como parte fundamental de una alimentación saludable, condicionando también la compra, la forma de cocinar y la manera de comer[3]. En la persona con diabetes deberemos hacer especial hincapié en la búsqueda de comportamientos alimentarios desadaptativos o cambios compensatorios de los tratamientos farmacológicos[4]. Se recomienda la aplicación de algún test evaluativo, como el *Eating Disorders Inventory-3* (EDI-3)[5].
Balance energético	Se trata de mantener un peso saludable, procurando el equilibrio entre la ingesta y el gasto energético[3]. En la persona con diabetes o prediabetes con sobrepeso u obesidad es fundamental realizar programas estructurados sobre estilos de vida para conseguir un déficit de energía ingerida combinada con la prescripción de ejercicio físico[4].
Técnicas culinarias saludables	La forma de cocinar los alimentos influye mucho en el ámbito de la salud, por lo que se deben priorizar los alimentos cocinados al horno, al vapor o, en su defecto, a la plancha, eliminando fritos, rebozados y comida preparada. Esto sería aplicable también a la persona con diabetes.
Agua: ingesta de 4 a 6 vasos de líquidos	La directriz general es promover el consumo de agua, agua del grifo siempre que sea segura para beber y apetecible[3]. En el caso de la persona con diabetes las recomendaciones serían las mismas.

Fuente: elaboración propia a partir de la pirámide de la SENC de 2019[3].

Si comparamos las distintas pirámides recogidas hasta ahora podremos comprobar los múltiples cambios introducidos: el más significativo es que la base de la pirámide alimentaria actual no se centra únicamente en la ingesta de alimentos, sino también en la adopción de hábitos saludables de vida (Tabla 1).

En conclusión, las nuevas pirámides nutricionales presentan un enfoque más equilibrado y realista de la nutrición saludable, considerando no solo la cantidad y calidad de los alimentos, incluida la parte específica de la hidratación, sino también el papel de la actividad física en nuestra salud, las técnicas culinarias aplicadas en la preparación de la comida y la valoración de la salud psicosocial en la alimentación. Además, estas nuevas herramientas nutricionales tienen en cuenta las necesidades y preferencias individuales, y promueven una alimentación variada y sostenible.

Si bien todavía hay debates sobre la efectividad y la aplicabilidad de las pirámides nutricionales, es importante reconocer que estos modelos están en constante evolución y adaptación a medida que se obtiene mayor evidencia sobre la nutrición. En última instancia, la clave para una alimentación saludable es una combinación de la educación nutricional, el acceso a alimentos saludables y frescos, y la voluntad personal de hacer cambios positivos en nuestra dieta y estilo de vida, limitado –claro está– a cada ámbito socioeconómico particular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Calañas-Continente A. Alimentación saludable basada en la evidencia. Endocrinol Nutr 2005;52:8-24.
2. Dapcich V, Salvador G, Ribas L, Pérez C, Aranceta J, Serra Ll. Guía de la alimentación saludable. Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). Madrid, 2004.
3. Aranceta-Bartrina J, Partearroyo T, López-Sobaler AM, Ortega RM, Varela-Moreiras G, Serra-Majem L, Pérez-Rodrigo C; Collaborative Group for the Dietary Guidelines for the Spanish Population (SENC). Updating the Food-Based Dietary Guidelines for the Spanish Population: The Spanish Society of Community Nutrition (SENC) Proposal. Nutrients. 2019 Nov 5;11(11):2675.
4. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al.; on behalf of the American Diabetes Association. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023 Jan 1;46(Supple 1):S68-S96.
5. Garner DM. Eating Disorder Inventory-3: Professional Manual. Odessa, FL, Psychological Assessment Resources, 2004.
6. Aranceta J (SENC), de Torres ML (Observatorio Nutrición y Actividad Física), López A(SEMER), Moya M (SEINAP), Pérez C (EANS), Serra L (Academia Española de Nutrición-SENC), Varela G (SEN-FEN); Grupo de expertos SENC-Observatorio de la Nutrición y Actividad Física. Guía para una hidratación saludable. La Declaración de Zaragoza. SENC, 2008. Rev Esp Nutr Comunitaria 2009;15(1):45-47.

Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. RedGDPS 2023

Coordinación:

Francisco Javier García Soidán

Médico de familia del Centro de Salud de Porriño, Pontevedra

Autoría:

Manel Mata Cases

Médico de familia emérito del Centro de Atención Primaria La Mina, Sant Adrià de Besòs (Barcelona). Grupo DAP.Cat del IDIAP Jordi Gol (Barcelona), CIBERDEM, Instituto de Salud Carlos III

Sara Artola Menéndez

Médico de familia del Centro de Salud José Marvá, Madrid

Javier Díez Espino

Médico de familia. EAP de Tafalla, Navarra. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea

Patxi Ezkurra Loiola

Médico de familia y jefe emérito de la Unidad del Centro de Salud Zumaia-Zestoa-Getaria-Aizarnazabal, Osakidetza (Gipuzkoa)

Joan Barrot de la Puente

Médico de familia del Centro de Atención Primaria Nadal de Salt, Girona. Presidente de la Fundación redGDPS

Josep Franch Nadal

Médico de familia del Centro de Atención Primaria Raval Sud, Barcelona. Grupo DAP.cat del IDIAP Jordi Gol (Barcelona). CIBERDEM del IIB Sant Pau (Barcelona)

Revisión:

Comité de expertos de la redGDPS: Ana Cebrián Cuenca, Ane Urbina Juez, Ángeles Álvarez Hermida, Belén Benito Badorrey, Carlos Gómez Ruiz, Carlos Hernández Teixidó, Chema Fernández Lacín, Diego Murillo García, Domingo Orozco Beltrán, Enrique Carretero Anibarro, Fernando Álvarez Guisasola, Fernando Gallo Trebol, Francisco Adán Gil, Francisco Carramiñana Barrera, Francisco Javier Bartolomé Resano, Francisco Javier Ortega Ríos, Igotz Aranbarri Osoro, José Javier Mediavilla Bravo, José Luis Martín Manzano, José Manuel Comas Samper, Juan Martínez Candela, Julio Sagredo Pérez, Laura Romera Liébana, Lourdes Barutell Rubio, Lourdes Carrillo Fernández, Luis Ávila Lachica, Manuel Ruiz Quintero, M.ª del Rosario Serrano Martín, Margarita Alonso Fernández, Mateu Seguí Díaz, Jorge Navarro Pérez, Noelia Sanz Vela, Nuria Casado Pradas, Olga Gómez Ramón, Pedro Muñoz Cacho, Pilar Roura Olmeda, Rosario Iglesias González, Xavier Cos Claramunt, Xavier Mundet Tudurí.

RESUMEN

Desde su constitución, la redGDPS ha elaborado y difundido algoritmos que ayudan a los clínicos en la toma de decisiones para el mejor tratamiento de las personas con diabetes mellitus tipo 2.

El anterior algoritmo de la redGDPS se había publicado en el año 2020, pero debido a la aparición de nuevas evidencias en los últimos tres años nos ha parecido necesaria una nueva revisión de este.

El objetivo de todos nuestros algoritmos es el de ayudar a los profesionales a elegir de una manera rápida y sencilla el tratamiento más adecuado para las personas con diabetes mellitus. La incorporación de nuevos fármacos o la aparición de nuevas indicaciones, y la necesidad de personalizar el tratamiento dependiendo de determinadas complicaciones o comorbilidades, hacen que cada vez sea más complejo decidir la mejor opción terapéutica.

Palabras clave: algoritmo terapéutico, diabetes mellitus, control glucémico, comorbilidades.

Keywords: therapeutic algorithm, diabetes mellitus, glycemic control, comorbidities.

INTRODUCCIÓN

El algoritmo redGDPS 2023 mantiene su formato circular, que permite una aproximación rápida y visual de todas las opciones posibles, y, al igual que en las últimas ediciones, se divide en dos mitades, situando en la mitad superior los **condicionantes clínicos** a tener en cuenta a la hora de elegir el tratamiento y en la mitad inferior las alternativas terapéuticas según el **grado de control glucémico.**

Todas las recomendaciones de nuestro algoritmo están **basadas en las evidencias disponibles,** resaltando en un color diferente aquellas opciones que han demostrado reducción de eventos.

A continuación, resumiremos las evidencias que han justificado los cambios en esta nueva edición del algoritmo.

INCLUSIÓN DE ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR COMO CONDICIONANTE CLÍNICO

Las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se enfrentan a un riesgo elevado de enfermedades cardiovasculares (ECV) y renales, lo que resulta en un deterioro de la calidad de vida y reducción de la esperanza de vida[1].

A la luz de un mayor reconocimiento de estos riesgos y el fracaso del control intensivo de la glucemia para proporcionar una reducción sustancial del riesgo, agencias reguladoras e investigadores se han alejado cada vez más de un paradigma centrado en la glucosa. En cambio, las reducciones en ECV y enfermedad renal crónica (ERC) son ahora, a través de nuevas y efectivas opciones terapéuticas, objetivos prioritarios del tratamiento. Dos clases de medicamentos, inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa de tipo 2 (iSGLT-2) y agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (arGLP-1), proporcionan beneficios cardiovasculares y renales, particularmente en personas con DM2 con ECV o enfermedad renal establecida, así como en personas con alto riesgo cardiovascular y/o renal. Este nuevo condicionante de alto riesgo cardiovascular (RCV) ha sido introducido en el algoritmo de la ADA/EASD del 2022 y en nuestro nuevo algoritmo de la Fundación redGDPS. Cabe destacar que el nivel de evidencia de esta recomendación es menor para este condicionante clínico ya que en términos de efectos absolutos los beneficios cardiovasculares y renales de los arGLP-1 e iSGLT-2 fueron menos pronunciados en personas con DM2 con tres o más factores de RCV que en los que ya presentan ECV establecida[2].

Así se ha puesto de manifiesto en dos metaanálisis en red que estimaron los efectos absolutos del tratamiento con arGLP-1 o iSGLT-2 sobre los resultados cardiovasculares y renales para diferentes categorías de riesgo cardiovascular basal[3-5]. Los estudios confirman los beneficios de los iSGLT-2 y arGLP-1 para reducir la mortalidad total y cardiovascular, el infarto de miocardio no mortal (IAM), el ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca (HIC) y la enfermedad renal terminal (ERT). Solo los arGLP-1 reducen los ictus no mortales y los iSGLT-2 son superiores a los arGLP-1 para reducir la ERC terminal y la HIC. En el grupo de RCV con cuatro o más factores de riesgo las diferencias de riesgo fueron de 8 eventos menos cada 1000 personas en mortalidad total, de 6 menos en mortalidad CV y de 5 menos en IAM durante cinco años de tratamiento con cualquiera de ambos tratamientos. Mientras, en el ictus no mortal solo hubo disminución de eventos con los arGLP-1 (8 menos); en la ERC terminal fueron 4 eventos menos y 10 eventos menos en HIC con el tratamiento de iSGLT-2 durante cinco años (Tabla 1).

Tabla 1. Diferencias absolutas de riesgo entre iSGLT-2 o arGLP-1 vs. tratamiento estándar en personas con DM2 con más de tres FRCV, por mil personas tratadas durante cinco años.

Intervención	MCC	MCVS	IAM no fatal	Ictus no fatal	HIC	ERCT
iSGLT-2	8 menos (de 12 a 5 menos) ⊕⊕⊕	6 menos (de 9 a 3 menos) ⊕⊕⊕⊕	5 menos (de 10 a 1 menos) ⊕⊕⊕⊕	1 menos (de 7 menos a 6 más) ⊕⊕⊕⊕	10 menos (de 12 menos a 8) ⊕⊕⊕⊕	4 menos (de 4 a 3 menos) ⊕⊕⊕
arGLP-1	8 menos (de 12 a 5 menos) ⊕⊕⊕	6 menos (de 8 a 3 menos) ⊕⊕⊕⊕	5 menos (de 8 a 1 menos) ⊕⊕⊕⊕	8 menos (de 13 a 1 menos) ⊕⊕⊕	3 menos (de 5 menos a 0) ⊕⊕⊕	2 menos (de 2 a 1 menos) ⊕⊕⊕

iSGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa de tipo 2; arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1; PDM2: persona con diabetes mellitus tipo 2; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; MCC: mortalidad por todas las causas; MCVS: mortalidad cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; HIC: hospitalización por insuficiencia cardíaca; ERCT: enfermedad renal crónica terminal. ⊕⊕⊕: grado de evidencia GRADE moderado. ⊕⊕⊕⊕: grado de evidencia GRADE alto.

Fuente: modificada de Shi Q *et al.*[2].

La aplicación de las recomendaciones estratificadas por RCV requiere que los médicos identifiquen los perfiles de riesgo CV individuales de sus pacientes con DM2. En ausencia de ECV establecida, los médicos tendrían que estimar el número de factores de riesgo cardiovascular (FRCV), que varía en los distintos estudios y se considera de alto RCV si ≥ 3 FRCV: obesidad, hipertensión (HTA), hipercolesterolemia, tabaquismo, albuminuria, filtrado glomerular (FG) < 60 ml/min o antecedentes familiares de ECV precoz. Hay que tener en cuenta que el aumento del RCV irá a favor de la instauración del tratamiento y también podrían inclinar su balanza otros factores añadidos como el sexo (hombre), la hemoglobina glicosilada (HbA1c) no controlada, el colesterol de alta densidad (HDL) reducido y los años de duración de la DM2.

La decisión de utilizar un arGLP-1 o un iSGLT-2 con beneficio demostrado en la disminución de eventos cardiovasculorenales, debe ser independiente del uso previo de metformina, de la HbA1c basal y su resultado no debiera diferir en las personas mayores[2-5].

RECOMENDACIÓN DE PIOGLITAZONA Y arGLP-1 EN LA PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL ICTUS

Algunas familias de antidiabéticos han mostrado reducción en el riesgo de ictus cuando se añaden al tratamiento convencional, tanto en el ámbito de prevención primaria como en prevención secundaria.

En pacientes con un ictus previo, tanto los documentos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)[6], como la Asociación Americana de Endocrinología Clínica (AACE)[7] o la Sociedad Española de Neurología (SEN)[8], recomiendan únicamente pioglitazona por sus evidencias contundentes en los ensayos clínicos de prevención secundaria en pacientes con ictus previo: reducciones significativas del 47 % en el análisis post-hoc del ensayo clínico PROACTIVE y del 28 % del ictus isquémico en el ensayo clínico IRIS en pacientes con insulinorresistencia y accidente cerebrovascular (ACV) o accidente isquémico transitorio (AIT) previo[8]. Por tanto, pioglitazona debería constituir la primera opción siempre que no exista alguna contraindicación (osteoporosis, insuficiencia hepática o insuficiencia cardíaca). La utilización conjunta de pioglitazona con un iSGLT-2 podría contrarrestar algunos efectos adversos como edemas, incremento de peso o el debut de una insuficiencia cardíaca no diagnosticada.

En cuanto a los arGLP-1, en un metaanálisis con 7.711 pacientes que presentaban antecedente de ECV o ictus previo en los ensayos clínicos de seguridad cardiovascular, se observó una reducción significativa de ictus fatal o no fatal del 14 %[8]. Además, algunos expertos consideran que la falta de heterogeneidad en el análisis post-hoc de los estudios REWIND y SUSTAIN-6 para los subgrupos de pacientes con ACV/AIT previo e infarto de miocardio/ACV previo, respectivamente, podría ser una evidencia suficiente para considerar dulaglutida o semaglutida en pacientes con ACV previo[9].

Así pues, en la revisión de 2023 del algoritmo de la redGDPS proponemos que se considere la prescripción de pioglitazona en primer lugar o, en su lugar, un arGLP-1 con beneficios demostrados en reducción de recurrencias ACV en los pacientes con DM2 y ACV/AIT previo, independientemente de la HbA1c inicial. Sin embargo, debemos remarcar que se necesitan estudios de prevención secundaria con arGLP-1 en pacientes con DM2 y antecedentes de ictus para proporcionar evidencias más sólidas sobre su utilidad en la prevención de las recurrencias.

MODIFICACIÓN DEL MANEJO DE LA DM2 EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

En nuestra primera versión del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la DM2, en 2014[10], se identificaba la insuficiencia renal con filtrado glomerular FG <30 ml/min/1,73 m^2 como uno de los condicionantes clínicos. En aquel momento, con las evidencias disponibles, se recomendaba utilizar como primera opción, por su perfil de seguridad, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4) (con o sin ajuste de dosis), seguido de repaglinida o pioglitazona y, en caso necesario, insulina.

En la primera actualización de 2017[11], se incorporó el condicionante clínico de ECV, sin modificar el de insuficiencia renal.

En la actualización de 2020[12], dentro de los condicionantes especiales de ERC, se optó por subclasificar dos escenarios:

- Pacientes con ERC (FG de 30-59 ml/min/1,73 m^2) (con o sin albuminuria). En este primer subapartado de ERC, la elección terapéutica era: metformina + iSGLT-2 o arGLP-1, en color verde por las evidencias en reducción de eventos.
- Pacientes con insuficiencia renal grave (FG < 30 ml/min/1,73 m^2). En este segundo subapartado, de color azul, la elección terapéutica era: iDPP-4 o arGLP-1 seguido de repaglinida o pioglitazona.

En 2020, los iSGLT-2 no podían iniciarse con valores de FG < 60 ml/min/1,73 m^2 y debían suspenderse si el FG descendía por debajo de 45 ml/min/1,73 m^2. Sin embargo, en la actualización del algoritmo, se recomendaba el uso de iSGLT-2 como segunda opción, tras metformina en pacientes con FG entre 30 y 59 ml/min/1,73 m^2; asumiendo los próximos cambios esperados en ficha técnica dadas las evidencias de reducción de eventos de los estudios de seguridad cardiovascular y renal que se estaban publicando.

Diferentes estudios con iSGLT-2 han dejado patentes los beneficios cardiovasculares y renales en DM2. En 2015, en el análisis de los resultados finales renales secundarios del ensayo EMPA-REG OUTCOME[13] *Cardiovascular Outcome Event Trial* (con empagliflozina) se observó que la empagliflozina redujo el resultado renal compuesto (aparición de albuminuria, duplicación de la creatinina sérica, terapia de reemplazo renal o muerte por enfermedad renal) en un 39 % (hazard ratio, HR: 0,61; intervalo de confianza, IC del 95 %: 0,53-0,70). En 2017, en el estudio CANVAS *(Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study)*[14], la canagliflozina redujo el resultado renal compuesto en un 40 % (HR: 0,60; IC del 95 %: 0,47-0,77). En 2019 el estudio CREDENCE (*Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation)*[15], la canagliflozina, en pacientes con albuminuria, redujo la incidencia de ERC (5,3 frente a 7,5 %), la duplicación de la concentración sérica creatinina (5,4 vs. 8,5 %) y mortalidad por todas las causas (7,6 vs. 9,1 %). En 2019 el estudio DECLARE-TIMI 58 (*Dapagliflozin Effect on CardiovasculLAR Events*)[16], la dapagliflozina redujo el objetivo renal compuesto en un 47 % (HR: 0,53; IC del 95 %: 0,43-0,66).

La controversia entre los beneficios metabólicos y la protección renovascular se debe a que el efecto hipoglucemiante de los iSGLT-2 requiere una función renal relativamente preservada (FG > 45 ml/min/1,73 m^2). Sin embargo, sus efectos favorables sobre eventos cardiovasculares y renales[17] aparecen independientemente de su efecto hipoglucemiante de forma directa, por efectos hemodinámicos y reducción de la presión intraglomerular que se traducen en un retardo en la progresión de la ERC.

En los últimos tres años se han publicado más evidencias sobre los beneficios renales de los iSGLT-2. En el estudio DAPA-CKD (*Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease)*[18], la dapagliflozina, en pacientes con albuminuria, redujo la incidencia de ERT (5,1 frente a 7,5 %), el riesgo de disminuir el FG (5,2 frente a 9,3 %) y la mortalidad por todas las causas (4,7 frente a 6,8 %). El efecto beneficioso de la dapagliflozina fue similar en pacientes con enfermedad renal diabética u otras enfermedades renales, reforzando el concepto de que los efectos beneficiosos son independientes del control glucémico. El estudio EMPA-KIDNEY *(Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease)*[19] en pacientes con niveles muy bajos o normales de albuminuria, el objetivo primario combinado de mortalidad cardiovascular (MCV) o progresión de la enfermedad renal mostró una reducción del riesgo relativo estadísticamente significativo del 28 %, con una razón de riesgo del 0,72 (IC del 95 %: 0,64-0,82). La empagliflozina redujo el riesgo relativo de la progresión de la enfermedad renal en un 29 % con una HR 0,71 (IC del 95 %: 0,62-0,81).

En un metaanálisis de 2022[20] de 13 ensayos, que incluyeron un total de 90.409 pacientes, de los cuales el 82,7 % presentaba DM basal y un FG medio entre 37-85 ml/min/1,73 m^2, mostró que el tratamiento con iSGLT-2 en comparación con placebo, redujo el riesgo relativo del objetivo primario en un 37 % (HR: 0,63; IC del 95 %: 0,58-0,69).

Basándose en los resultados de estas evidencias, la redGDPS, en la actualización del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia de 2023, ha considerado unificar el condicionante clínico de ERC con una perspectiva de proceso continuo. Así en 2023, la recomendación, en verde, destaca el uso de iSGLT-2 más metformina en cualquier estadio de ERC hasta FG de 30-20 ml/min/1,73 m^2 según el fármaco y añadir un arGLP-1 como triple terapia, si fuera necesario, para lograr los objetivos de control glucémico.

El uso ajustado según FG debe consultarse preferentemente de acuerdo con las actualizaciones de la ficha técnica (Tabla 2). En el momento de esta publicación: dapagliflozina puede iniciarse con un FG de hasta 25 ml/min/1,73 m^2; empagliflozina puede usarse en pacientes con DM2 y ECV hasta un FG de 30 ml/min /1,73 m^2, pero puede prescribirse hasta un FG de 20 ml/min/1,73 m^2, si la indicación es insuficiencia cardíaca; canagliflozina puede iniciarse en pacientes con DM2 y FG hasta 30 ml/min/1,73 m^2, pudiendo continuarse hasta diálisis o trasplante renal en pacientes con albuminuria > 300 mg/g.

En cuanto a los objetivos renales de los arGLP-1, reducen la progresión de la microalbuminuria un 21-22 %[21]. Los arGLP-1 han demostrado beneficio cardiovascular y disminución de la proteinuria, por lo que se recomiendan en pacientes con DM2 y ERC que no hayan alcanzado los objetivos glucémicos individualizados con metformina e iSGLT-2. Si no es posible el uso de iSGLT-2 por FG incompatible, se recomienda arGLP-1[22].

Tabla 2. Indicaciones de iSGLT-2 aprobadas en DM2 según FG y ficha técnica (abril 2023).

<table>
<tr><th>FGe (ml/min/1,73 m²)</th><th>Dapagliflozina[22]</th><th>Canagliflozina[23]</th><th>Empagliflozina[24]</th><th>Ertugliflozina[25]</th></tr>
<tr><td>90</td><td rowspan="5">Iniciar[a]</td><td rowspan="2">Iniciar[b]</td><td rowspan="2">Iniciar[e]</td><td rowspan="3">Iniciar[g]</td></tr>
<tr><td>60</td></tr>
<tr><td>45</td><td rowspan="2">Administrar 100 mg/d[c]</td><td rowspan="2">Iniciar/continuar si DM2 + ECV con 10 mg/d[f]</td></tr>
<tr><td>30</td><td>No iniciar</td></tr>
<tr><td>25</td><td></td><td rowspan="2">No se recomienda</td><td rowspan="2">Debe suspenderse</td></tr>
<tr><td></td><td>No se recomienda iniciar</td><td>No se debe iniciar[c,d]</td></tr>
</table>

FGe: tasa del filtrado glomerular estimada; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular.

[a]En pacientes con DM, la eficacia hipoglucemiante con dapagliflozina se reduce cuando el FG <45 ml/min. Se debe considerar un tratamiento adicional para disminuir la glucosa en pacientes con DM si se necesita mayor control glucémico.

[b]Iniciar con 100 mg/d. Si hay buena tolerancia, es posible aumentar a 300 mg/d. si el control glucémico es insuficiente.

[c]Añadir otro antidiabético si fuera necesario un control adicional de la glucemia.

[d]Continuar con 100 mg/d si el paciente ya lo está tomando hasta diálisis o trasplante renal y que tengan un CAC > 300 mg/g.

[e]En pacientes que toleren 10 mg/d de empagliflozina y requieran un control glucémico adicional es posible aumentar a 25 mg/d.

[f]Iniciar o continuar el tratamiento con 10 mg/d de empagliflozina.

[g]En pacientes con FG entre 45-60 ml/min. Se debe iniciar ertugliflozina a dosis de 5 mg/d y aumentar a 15 mg/d si fuera necesario mejorar el control glucémico.

MODIFICACIÓN DEL CONDICIONANTE CLÍNICO DE FRAGILIDAD EN DM2

El pronóstico y los objetivos de tratamiento apropiados para los adultos mayores con diabetes mellitus varían mucho según su nivel de fragilidad. La fragilidad, más que la edad, determina el pronóstico para los adultos mayores con diabetes, y por lo tanto debe ser un determinante clave de establecimiento de objetivos y opciones de tratamiento a la hora de individualizar la atención.

La fragilidad no es un simple correlato de la edad. El manejo de los adultos mayores con DM2 se complica por las comorbilidades, la polifarmacia, la menor esperanza de vida y las consecuencias de los efectos adversos del tratamiento. En particular, los adultos mayores son más propensos a la hipoglucemia y son más vulnerables a sus consecuencias, incluidas caídas, fracturas, hospitalización, eventos cardiovasculares y mortalidad por todas las causas. Por lo tanto, la evaluación de la fragilidad debe ser un componente de revisión rutinaria en personas con DM2, y los objetivos glucémicos y las opciones terapéuticas deben modificarse consecuentemente.

En la elección de medicamentos, la evidencia acumulada, incluidos los análisis de ensayos clínicos de resultados cardiovasculares a gran escala, brindan una orientación más clara sobre los beneficios relativos y los riesgos potenciales de las opciones de tratamiento disponibles en esta población.

Se ha demostrado que los iSGLT-2 ralentizan la progresión de la enfermedad renal y reducen las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y la muerte cardiovascular. Sin embargo, los datos de seguridad en esta población son limitados y se derivan principalmente de los estudios, en los que la población geriátrica estaba subrepresentada[27,28,29]. Además, los ensayos clínicos pueden no representar la población del mundo real.

En relación con el perfil de seguridad de los iSGLT-2 entre los adultos mayores de 75 años, en entorno del mundo real (RWD), Goldman A. *et al.*[30] demostraron que ninguno de los eventos adversos se produjo con mayor frecuencia entre los adultos mayores (umbral de interacción 0,05), por lo que los hallazgos brindan tranquilidad con respecto al tratamiento de iSGLT-2 en adultos mayores, aunque se justifica un seguimiento cuidadoso. Las caídas, la hipotensión y el síncope no se asociaron con iSGLT-2 ni en adultos ni en adultos mayores.

En cuanto a los estudios con arGLP-1 en pacientes mayores (≥ 65 años), la dulaglutida redujo los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) en el ensayo *Researching Cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes* (REWIND)[31], mostrando una reducción similar en la incidencia (11 frente a 13 %) de MACE y seguridad (incidencia similar de eventos adversos gastrointestinales) en pacientes de 65 años o más y en pacientes menores de 65 años, obteniéndose la misma eficacia y tolerancia con ambas dosis de dulaglutida (1,5 y 0,75 mg)[32].

UTILIDAD DE LOS ANÁLOGOS DUALES DE GIP/GLP-1 EN PACIENTES CON OBESIDAD

Los análogos duales del receptor del polipéptido inhibidor gástrico (GIP) y del receptor GLP-1 (arGIP/GLP-1) son una nueva clase terapéutica de fármacos indicados para el tratamiento de la DM2. Dentro de ellos nos centraremos en la tirzepatida, ya que en la actualidad es el único que se ha comercializado. La tirzepatida es un fármaco de administración subcutánea semanal, agonista dual de los receptores de GIP y GLP-1 altamente selectivo y de acción prolongada. Es una estructura química sintética basada en la secuencia del GIP, consistente en 39 aminoácidos. Su afinidad por el receptor de GIP es similar al GIP nativo, mientras que en el caso de la afinidad por el receptor del GLP-1 es inferior al GLP-1 nativo. Ambos receptores están presentes en las células endocrinas ß del páncreas, cerebro, corazón, vasos sanguíneos, leucocitos, intestino y riñón. Los receptores GIP también están presentes en los adipocitos. Tirzepatida incrementa la primera y segunda fase de la secreción de insulina y reduce la secreción de glucagón de forma glucosa dependiente, provocando una reducción de la glucemia posprandial y basal, aumentando la sensación de saciedad, retrasando el vaciado gástrico y reduciendo el peso corporal[33].

Cinco ensayos de fase 3, aleatorizados y controlados (estudios **SURPASS 1-5**) han demostrado su eficacia en la reducción de la HbA1c, así como en el porcentaje de pacientes que alcanzaban el objetivo de HbA1c, y en la reducción de peso clínicamente y con significación estadística, tanto en monoterapia como añadido a otros fármacos antidiabéticos, incluida insulina, en el tratamiento de pacientes con DM2. Sus efectos adversos más frecuentes fueron los gastrointestinales. Los cinco ensayos valoraron el efecto de tirzepatida en las dosis de 5, 10 y 15 mg, iniciando el tratamiento con 2,5 mg/semana durante cuatro semanas e incrementado en 2,5 mg/semana hasta alcanzar la dosis asignada.

En el ensayo a doble ciego **SURPASS-1** (478 participantes) se empleó tirzepatida frente a placebo en pacientes con mal control glucémico. El 92 % de los participantes alcanzaron niveles de HbA1c < 7 %. El descenso de HbA1c a las 40 semanas fue de –1,9 % a –2,1 %, con un aplanamiento alrededor de las 20 semanas. La reducción del peso fue de –7 kg a –9,5 kg de manera constante a lo largo del estudio[34].

En el estudio **SURPASS-2** (abierto, 1.879 pacientes), que duró 40 semanas, se asignaron los pacientes a recibir tirzepatida 5, 10 o 15 mg o semaglutida 1mg junto con metformina. Tirzepatida en las dosis de 10 y 15 mg fue superior a semaglutida y no inferior con 5 mg en la reducción de HbA1c (–2,02 y –2,03 frente a –1,86), y en el porcentaje de participantes que alcanzaron una HbA1c < 7 % (82 y 86 % frente a 79 %). La pérdida de peso con las dosis de 10 y 15 mg fue de –7,6 y 11,2 frente a –5,7 con semaglutida 1 mg. Los efectos adversos se presentaron de forma similar con ambos tratamientos[35].

El estudio **SURPASS-3** (abierto, de grupos paralelos, multicéntrico y multinacional con 1.444 pacientes) fue diseñado para evaluar la no inferioridad de tirzepatida 10 y 15 mg frente a insulina degludec en reducción de HbA1c a 52 semanas. Los participantes, que tomaban metformina e iSGLT-2, se asignaron aleatoriamente a tirzepatida 5, 10, 15 mg semanal o a insulina degludec una vez al día. Se inició el tratamiento con tirzepatida 2,5 mg incrementado cada cuatro semanas la dosis hasta alcanzar la dosis asignada. La dosis de insulina degludec fue inicialmente de 10 unidades, titulándose semanalmente hasta alcanzar el objetivo de glucemia basal previsto en el estudio. Las tres dosis de tirzepatida consiguieron una reducción en el nivel de HbA1c estadísticamente significativa (–1,93 a –2,37 %) frente a insulina degludec (–1,34 %). Entre el 82 y el 93 % de los pacientes con tirzepatida alcanzaron un nivel de HbA1c < 7 % y un 61 % con insulina degludec. El descenso de peso en el grupo tirzepatida fue de –7,5 kg a –12,9 kg frente a +2,3 kg con insulina degludec[36].

En el estudio **SURPASS-4** (estudio abierto, de grupos paralelos con asignación aleatoria, 2.002 pacientes) se comparó tirzepatida (5, 10, 15 mg) frente a insulina glargina (U100) titulada hasta conseguir el nivel de glucemia basal previsto, con un objetivo primario de no inferioridad en el cambio de HbA1c a 52 semanas. Los pacientes podían tener alto riesgo de ECV, DM2 de larga evolución y estar en tratamiento con tres fármacos: metformina, sulfonilureas e iSGLT-2. La media de descenso de HbA1c con tirzepatida fue de –2,24 a 2,37 %, frente a insulina glargina –1,34 %. El porcentaje de pacientes que alcanzaron una HbA1c < 7 % fue del 81 %-91 % con tirzepatida, frente al 51 % con insulina glargina. El descenso ponderal fue del –7,1 kg-11,7 kg con tirzepatida, y +1,9 kg con insulina glargina[37].

En el estudio **SURPASS-5** (ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, 475 pacientes) el objetivo primario fue la reducción de la HbA1c a las 40 semanas en pacientes con mal control en tratamiento con insulina glargina, con o sin metformina. Se asignó a los pacientes a cuatro grupos. Se añadió tirzepatida al tratamiento hasta alcanzar 5, 10 o 15 mg, al cuarto grupo se le administró placebo. El descenso de HbA1c fue de –2,11 a –2,4 % con tirzepatida frente a –0,86 con placebo. El porcentaje de pacientes que alcanzaron un nivel de HbA1c < 7 % fue

de 85-90 % con tirzepatida frente al 34 % con placebo. Con respecto a la evolución del peso en los grupos de tirzepatida fue de –5,4 kg a –8,8 kg frente a +1,6 kg con placebo[38].

Para valorar los efectos de tirzepatida sobre el peso en pacientes obesos se han diseñado los estudios SURMONT-1-4 aleatorizados a doble ciego. SURMOUNT-1 es un estudio en el que los pacientes con DM2 y obesidad con un IMC medio de 38 kg/m^2 recibieron dosis semanales de tirzepatida 5, 10, 15 mg, o placebo, más un programa de modificación de estilos de vida. El porcentaje de reducción de peso fue de –15, –19,5 y –20,9 % respectivamente, frente a –11,9 % con placebo. El porcentaje de pacientes que redujeron > 5 % su peso fue de 85,1, 88,9 y 90,9 % frente a 34,5 % con placebo[39].

El uso de tirzepatida está autorizado, unido a dieta y ejercicio, en pacientes con DM2 en los que no se consigue el objetivo de control glucémico. Está indicado en monoterapia en pacientes con intolerancia o contraindicación a la metformina, y en combinación con otros fármacos para el control de la glucosa. Si se emplea con fármacos secretagogos o con insulina, se incrementa el riesgo de hipoglucemia grave. Cuando se empleó en monoterapia frente a placebo no se presentó ningún caso de hipoglucemia durante las 40 semanas de duración del estudio. No requiere de un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática, aunque en casos muy avanzados en ficha técnica se recomienda precaución en su uso[40].

TRATAMIENTO DE LA DM2 EN PACIENTES CON ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA

Entre los pacientes con DM2 es muy frecuente la esteatosis hepática no alcohólica (NASH), especialmente relacionada con la obesidad. Según estudios poblacionales en nuestro medio, al menos un 37 % de los pacientes con DM2 tienen NASH[41] y afecta entre un 25-30 % de las personas con obesidad sin diabetes[42]. El marcador de riesgo es la aparición y progresión de la fibrosis que puede desembocar en un carcinoma hepático (hasta un 25 % de los NASH podrán desarrollar una cirrosis hepática y, de estos, anualmente un 1,5 % tendrán un carcinoma hepatocelular).

Respecto al tratamiento del NASH, en la actualidad se están desarrollando varias familias de fármacos con distintos mecanismos de acción que pueden llegar a ser complementarios. Destacaremos los agonistas incretínicos (especialmente los duales), los moduladores de receptores activados por proliferadores de peroxisomas (moduladores PPAR), los inhibidores de la apoptosis, los moduladores metabólicos y lipídicos, los moduladores inmunológicos, los antinflamatorios-antifibróticos y los que actúan sobre la disponibilidad de la glucosa como los iSGLT-2[43].

Actualmente existen evidencias de la eficacia de varias familias de antidiabéticos sobre el NASH:

- Pioglitazona: en 2007 se publicó la primera revisión Cochrane, que no fue concluyente[44]. Desde entonces han surgido 17 metaanálisis que sí apoyan el uso de este fármaco en la esteatosis hepática por su efecto reductor de las transaminasas, la inflamación, el grado de esteatosis y la mejora de la histología hepática tanto en personas con DM como sin DM[45].
- Incretinas: consiguen mejorar varios de los aspectos del NASH. Actualmente hay 10 metaanálisis favorables con arGLP-1[46]. Con los arGIP/GLP-1 duales no se han publicado aún metaanálisis, pero sí siete ensayos clínicos con resultados positivos[47].
- iSGLT-2: recientemente se han publicado 15 metanálisis que demuestran que el uso de estos fármacos se acompaña de una reducción de los enzimas hepáticos, la grasa visceral y subcutánea, reduciendo además la esteatosis hepática[48,49].

En la actualidad, mientras no finalice la investigación sobre nuevos fármacos, la evidencia disponible recomienda tratar a los pacientes con DM2 y NASH con pioglitazona, arGLP-1 o iSGLT-2 tal como recoge el algoritmo de la redGDPS.

RECOMENDACIÓN DE LOS arGLP-1 ORALES EN PACIENTES CON MAL CONTROL GLUCÉMICO

Dentro de las opciones terapéuticas a utilizar dependiendo del grado de control glucémico, se ha incorporado el uso de los arGLP-1 orales en el segundo escalón del tratamiento farmacológico tras metformina, debido a que en los estudios de desarrollo clínico de semaglutida oral se ha observado su elevada eficacia tanto en bajada de HbA1c como de peso.

La reducción de HbA1c con la dosis de 14 mg/día de semaglutida oral osciló entre el 1-1,5 %, en pacientes con una HbA1c al inicio en torno al 8 %, y la reducción de peso osciló entre 3,7-5 kg[50-53].

En estudios comparativos frente a empagliflozina[51], sitagliptina[52] y liraglutida[53], consiguió mayores descensos de HbA1c y de peso que todos ellos con la dosis de 14 mg/día.

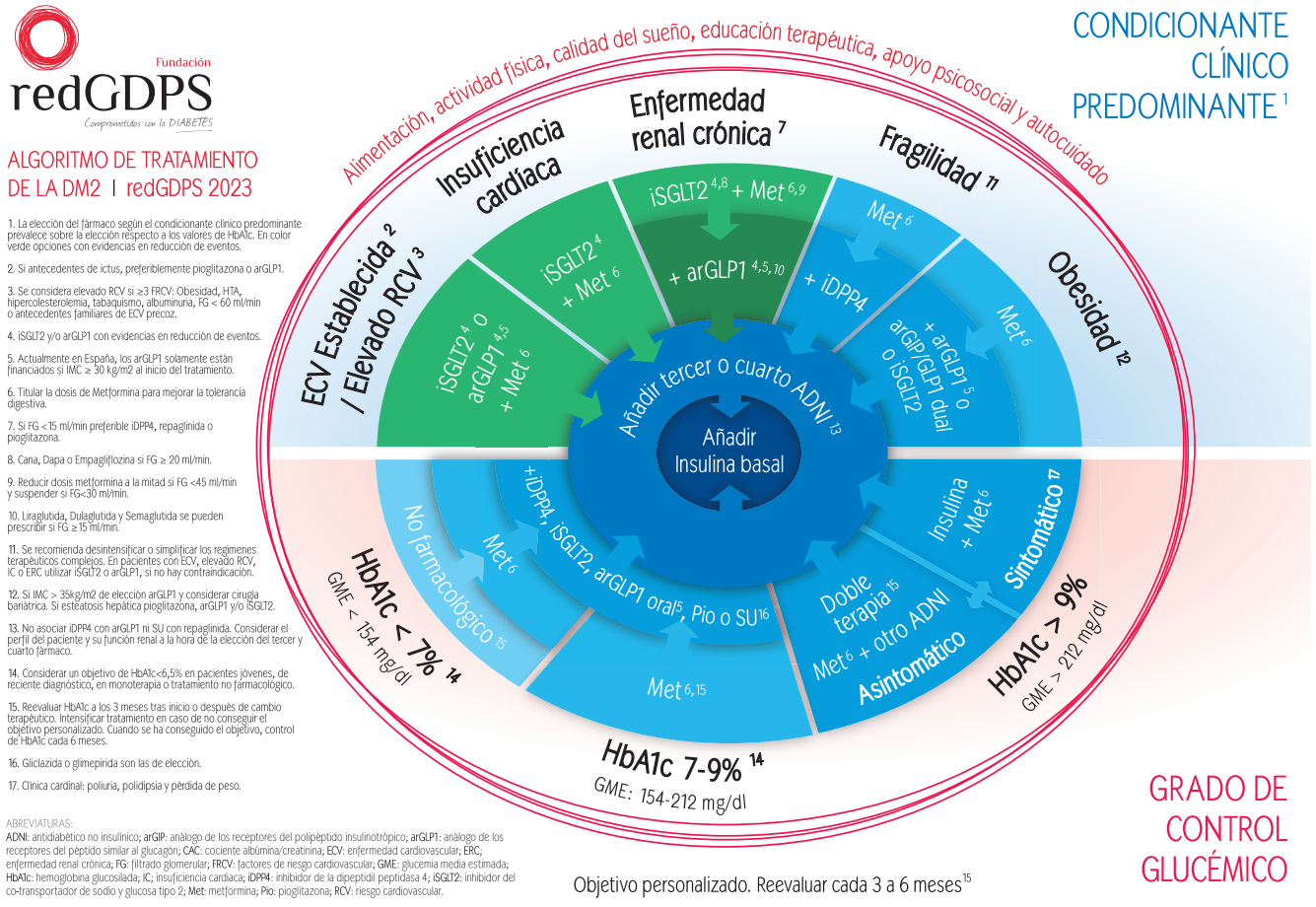
En un ensayo clínico prospectivo con semaglutida 14 mg/día, con un seguimiento medio de 16 meses, realizado en pacientes

con DM2 y un elevado riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular o renal establecidas, se observó una reducción en la mortalidad por cualquier causa[54].

Teniendo en cuenta su elevada potencia en bajada de HbA1c y de peso, juntamente con la ventaja de su administración por vía oral, nos hace considerar que es una buena alternativa a utilizar en el segundo escalón del tratamiento farmacológico de pacientes con DM2 con un control glucémico insuficiente.

Debemos considerar que en España la financiación de los arGLP-1 por el Sistema Publico de Salud está restringida a pacientes con DM2, obesidad (IMC ≥ 30 kg/m^2) y un control glucémico insuficiente con tratamiento previo.

Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la redGDPS 2023.



Fuente: Elaboración propia de los autores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Orozco-Beltran, D; Guillen-Molla, A, Cebrian AM, Pomares FJ, Sanchez E, Garrido A, Quesada JA, Carratala MC, Gil-Guillen V. Evolucion de la mortalidad por diabetes mellitus en Espana: analisis del periodo 1998-2013. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2017;70(6):433-443.
2. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2022 Nov 1;45(11):2753-2786.
3. Shi Q, Nong K, Vandvik PO, Guyatt GH, Schnell O, Rydén L, et al. Benefits and harms of drug treatment for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2023 Apr 6;381:e074068.

4. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S,Hao Q, et al. Sodium-glucose transport protein 2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2021;372:m4573.

5. Erratum in: Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. [No authors listed] BMJ. 2022 Jan 18;376:o109.

6. American Diabetes Association. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care 2023;46(Suppl. 1):S41-S48.

7. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm e2023 Update. Endocrine Practice 29 (2023) 305e340.

8. Fuentes B, Amaro S, Alonso de Leciñana M, Arenillas JF, Ayo-Martín O, Castellanos M, et al. Stroke prevention in patients with type 2 diabetes or prediabetes. Recommendations from the Cerebrovascular Diseases Study Group, Spanish Society of Neurology. Neurologia (Engl Ed). 2021;36(4):305-323.

9. Goldenberg RM, Cheng AYY, Fitzpatrick T, Gilbert JD, Verma S, Hopyan JJ. Benefits of GLP-1 (Glucagon-Like Peptide 1) Receptor Agonists for Stroke Reduction in Type 2 Diabetes: A Call to Action for Neurologists. Stroke. 2022;53(5):1813-1822.

10. Alemán JJ, Artola S, Franch J, Mata M, Millaruelo JM, Sangrós JF, en nombre de la redGDPS. Recomendaciones para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico. Diabetes Práctica 2014;5:18-21.

11. Artola S. Actualización del algoritmo de hiperglucemia 2017. Diabetes Práctica 2017;08(02):49-96.

12. Mata M, Artola S, Díez J, Ezkurra P, Franch J, García-Soidan FJ. Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. Diabetes Práctica 2020;11(02):41-76.

13. Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Mar 17;374(11):1094.

14. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017 Nov 23;377(21):2099.

15. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306.

16. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Aug;7(8):606-617.

17. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. Circulation 2019;139:2022-31.

18. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.

19. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al.; the EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2023 Jan 12;388(2):117-127.

20. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. Lancet. 2022 Nov 19;400(10365):1788-1801.

21. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, *et al*. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Lancet Diabetes Endocrinol.2021;9:653-662.

22. García-Maset R, Bover J, Segura de la Morena J, Goicoechea Diezhandino M, Cebollada del Hoyo J, Escalada San Martín J, et al. Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. Nefrología 2022;4 2(3):233-264.

23. Ficha técnica de Forxiga. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_es.pdf

24. Ficha técnica de Invokana. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invokana-epar-product-information_es.pdf

25. Ficha técnica de Jardiance. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_es.pdf

26. Ficha técnica de Steglatro. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/steglatro-epar-product-information_es.pdf

27. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-28.

28. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377(7):644-57.

29. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019;380(4):347-57.

30. Goldman A, Fishman B, Twig G, Raschi E, Cukierman-Yaffe T, Moshkovits Y, et al. The real-world safety profile of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors among older adults (≥75 years): a retrospective, pharmacovigilance study. Cardiovasc Diabetol. 2023 Jan 24;22(1):16.

31. Riddle MC, Gerstein HC, Xavier D, Cushman WC, Leiter LA, Raubenheimer PJ, et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide in Older Patients: A post hoc Analysis of the REWIND trial. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Apr 23;106(5):1345-1351.

32. Boustani MA, Pittman I 4th, Yu M, Thieu VT, Varnado OJ, Juneja R. Similar efficacy and safety of once-weekly dulaglutide in patients with type 2 diabetes aged ≥65 and <65 years. Diabetes Obes Metab. 2016 Aug;18(8):820-8.

33. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Pfeiffer AFH. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. Diabetes Obes Metab. 2021; Suppl 3:5-29. doi: 10.1111/dom.14496. PMID: 34310013.

34. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, Mao H, Cui X, Karanikas CA, Thieu VT. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2021 Jul;398(10295):143-155. Erratum in: Lancet. 2021 Jul 17;398(10296):212.

35. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, Liu B, Cui X, Brown K; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2021 Aug 5;385(6):503-515.

36. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, Frias JP, Fernández Landó L, Brown K, Bray R, Rodríguez A. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. Lancet. 2021 Aug 14;398(10300):583-598.

37. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J, Aizenberg D, Wynne AG, Riesmeyer JS, Heine RJ, Wiese RJ; SURPASS-4 Investigators. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2021 Nov 13;398(10313):1811-1824.

38. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, Huh R, Bray R, Patel H, Rodríguez A. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022 Feb 8;327(6):534-545.

39. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, Kiyosue A, Zhang S, Liu B, Bunck MC, Stefanski A; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. N Engl J Med. 2022 Jul 21;387(3):205-216.

40. https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2022/20220915156773/anx_156773_es.pdf [consultado el 01/05/2023].

41. Caballería L, et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010;22(1):24-32.

42. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Endocr Pract. 2022 May;28(5):528-562.

43. Kumar J, Memon RS, Shahid I, Rizwan T, Zaman M, Menezes RG, Kumar S, Siddiqi TJ, Usman MS. Antidiabetic drugs and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review, meta-analysis and evidence map. Dig Liver Dis. 2021;53(1):44-51.

44. Angelico F, Burattin M, Alessandri C, Del Ben M, Lirussi F. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24;(1):CD005166.

45. Lian J, Fu J. Pioglitazone for NAFLD Patients With Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:615409.

46. Carbone LJ, Angus PW, Yeomans ND. Incretin-based therapies for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2016;31(1):23-31.

47. Muzurović EM, Volčanšek Š, Tomšić KZ, Janež A, Mikhailidis DP, Rizzo M, Mantzoros CS. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dual Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide/Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in the Treatment of Obesity/Metabolic Syndrome, Prediabetes/Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease-Current Evidence. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2022 27:10742484221146371.

48. Wei Q, Xu X, Guo L, Li J, Li L. Effect of SGLT2 Inhibitors on Type 2 Diabetes Mellitus With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:635556.

49. Coelho FDS, Borges-Canha M, von Hafe M, Neves JS, Vale C, Leite AR, Carvalho D, Leite-Moreira A. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on liver parameters and steatosis: A meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Metab Res Rev. 2021;37(6):e3413.

50. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, Altuntas Y, Lalic NM, Morales Villegas EC, et al.; PIONEER 1 Investigators. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2019 Sep;42(9):1724-1732.

51. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, Deerochanawong C, Gumprecht J, Lindberg SØ, et al.; PIONEER 2 Investigators. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. Diabetes Care. 2019 Dec;42(12):2272-2281.

52. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, Blicher TM, Deenadayalan S, Jacobsen JB, et al.; PIONEER 3 Investigators. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019 Apr 16;321(15):1466-1480.

53. Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, et al.; PIONEER 4 investigators. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. Lancet. 2019 Jul 6;394(10192):39-50.

54. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al.; PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019 Aug 29;381(9):841-851.

Nuevo árbol de decisión para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica de la redGDPS

Francisco Manuel Adán Gil*, Igotz Aranbarri Osoro*, Joan Barrot de la Puente*, Ana M.ª Cebrián Cuenca*, Josep Franch Nadal*, Olga Gracia García**, José Luis Pardo Franco*, Manuel Ruiz Quintero*, Alfonso Valle Muñoz***

* *Red de Grupos de estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS)*

** *Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza*

*** *Servicio de Cardiología del Hospital Marina Salud, Dénia (Alicante)*

RESUMEN

La insuficiencia cardíaca (IC) crónica es un problema prevalente en Atención Primaria, cuyo manejo farmacológico ha cambiado mucho en los últimos años tras la publicación de nuevos ensayos clínicos. A la hora de elegir el tratamiento adecuado para cada paciente, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es un dato esencial, ya que delimita las indicaciones de los principales tratamientos.

El presente artículo presenta una versión renovada del árbol de decisión para el tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca crónica de la redGDPS que abarca ahora el manejo de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada, levemente reducida, reducida o desconocida.

Esta herramienta de ayuda a la prescripción contempla además de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo dos variables exploratorias básicas: tensión arterial y frecuencia cardíaca, así como otras dos analíticas: tasa de filtrado glomerular y nivel de potasio en sangre. En función de los respectivos valores de corte se establecen recomendaciones de los fármacos a utilizar en cada escenario clínico.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca crónica, fracción de eyección, tratamiento, árbol de decisión.
Keywords: chronic heart failure, ejection fraction, treatment, decision tree.

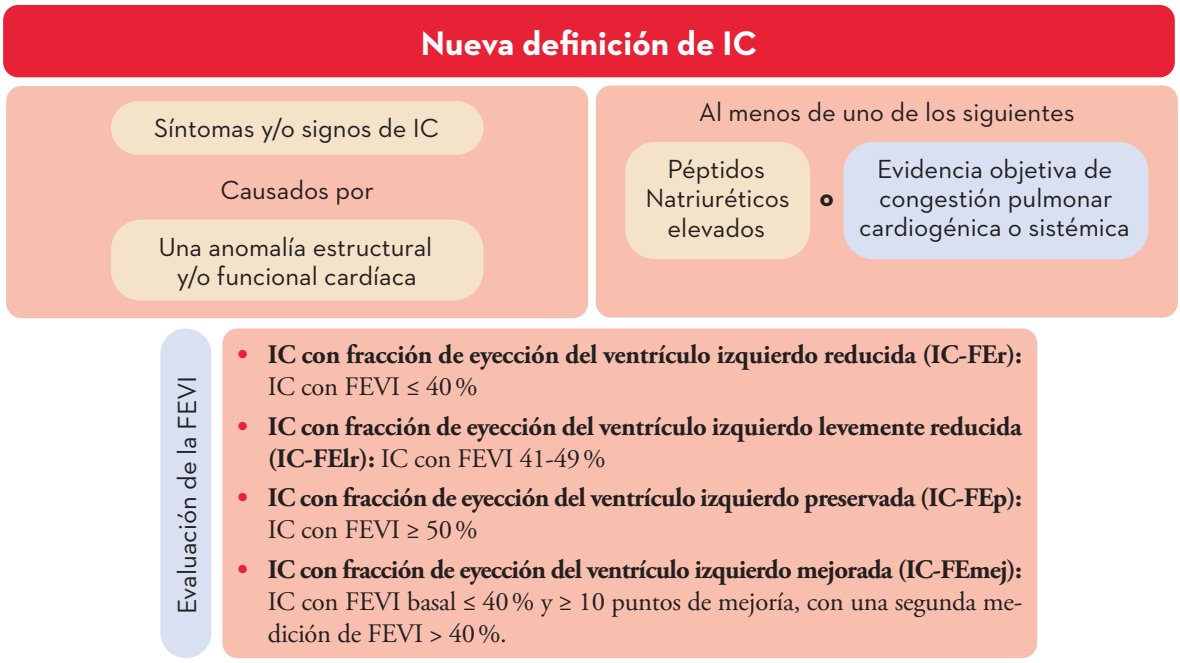
INTRODUCCIÓN

En los últimos años venimos asistiendo a continuos y relevantes avances en el tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca crónica, de la mano de nuevos ensayos clínicos con fármacos que se han mostrado capaces de mejorar de forma significativa el pronóstico de estos pacientes[1-13]. Ello ha llevado a la actualización de las guías de práctica clínica (GPC) para el manejo de la IC de las principales sociedades científicas internacionales[14-18].

Algunas de ellas, como la Sociedad Americana de Insuficiencia Cardíaca (HFSA), la Sección de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Sociedad Japonesa de Insuficiencia Cardíaca (JHFS) propusieron en 2021 una nueva definición universal de esta entidad que se adapta muy bien a nuestra realidad asistencial.

Así, la IC se constituye como un síndrome clínico con síntomas y/o signos causados por una anomalía cardíaca estructural y/o funcional y corroborada por niveles elevados de péptidos natriuréticos y/o evidencia objetiva de congestión pulmonar o sistémica[19]. La posterior medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) —deseable en todos los pacientes— permitirá clasificarla en los distintos fenotipos y etiologías (Figura 1). Aunque realmente la FEVI debe ser considerada una variable dinámica en el tiempo, sujeta a cambios debidos a los efectos de la terapia o a la progresión natural de la enfermedad (Figura 2).

Figura 1. Nueva definición de insuficiencia cardíaca HFSA/ESC/JHFS[19].

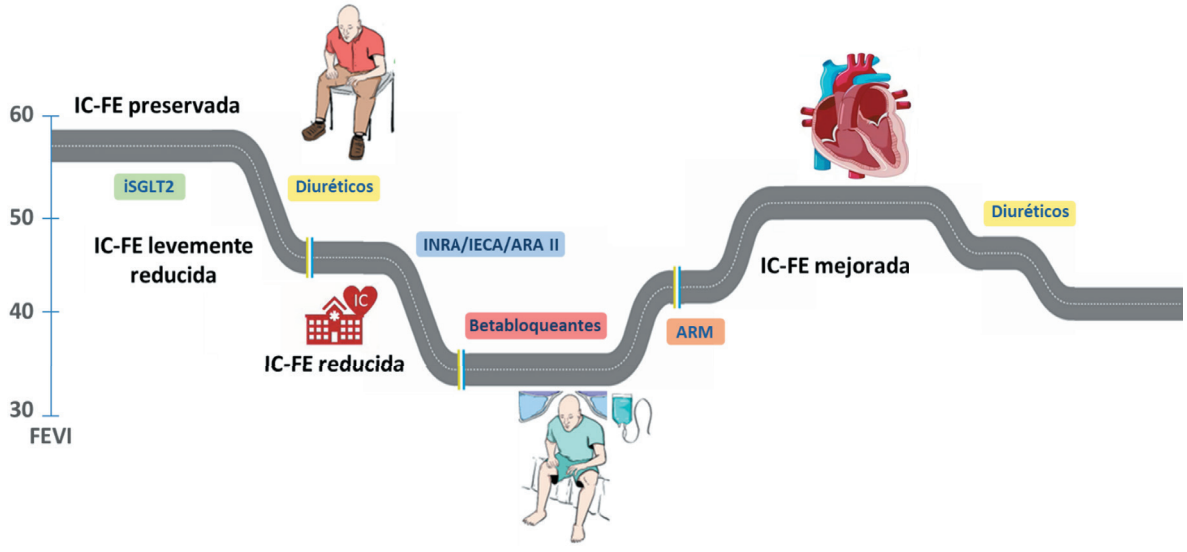


IC: insuficiencia cardíaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Fuente: Elaboración propia.

La determinación de péptidos natriuréticos, especialmente de la prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) de alto valor predictivo negativo, debe estar al alcance del médico de familia. Un valor de corte de 125 pg/ml para este (o 35 pg/ml en el caso del péptido natriurético cerebral, BNP, menos específico) permite un adecuado balance sensibilidad/especificidad. Determinadas situaciones, sin embargo, pueden recomendar valores de corte más elevados

Figura 2. El continuo de la fracción de eyección.



IC: insuficiencia cardíaca; FE: fracción de eyección; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; INRA: inhibidores de la neprilisina y del receptor de la angiotensina; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II.

Fuente: Elaboración propia.

(fibrilación auricular [FA], ancianidad, descompensación aguda o enfermedad renal crónica) o más bajos (obesidad)[20].

Pero la optimización terapéutica en la IC crónica en los diferentes escenarios clínicos es un reto del día a día para el médico de familia, responsable imprescindible en el manejo y seguimiento de estos pacientes a menudo complejos. Intentando dar respuesta a este problema, el Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la redGDPS diseñó un árbol de decisión para el tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección < 50 %[21]. Las nuevas evidencias de los estudios publicados este último año, especialmente en lo referente a la IC con fracción de eyección preservada, recomiendan la actualización de este documento.

MANEJO DE LA IC CON FEVI DESCONOCIDA

Los pacientes con sospecha clínica de IC, basada en la nueva definición antes comentada[19], a la espera del deseable ecocardiograma, ya deben empezar a ser tratados con empagliflozina o dapagliflozina, que se podrán mantener como base de su tratamiento, independientemente de la FEVI.

Junto a estos, el empleo de diuréticos estaría justificado en caso de síntomas congestivos, a la menor dosis necesaria para conseguir la euvolemia, con vigilancia de la tensión arterial.

MANEJO DE LA IC CON FEVI ≥ 50 %

En los pacientes con IC y FEVI preservada igual o superior a 50 %, los recientes estudios con algunos inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), como empagliflozina[7,12] o dapagliflozina[13] abren una nueva vía terapéutica capaz de reducir las hospitalizaciones por IC y mejorar la calidad de vida.

El abordaje de la comorbilidad cobra especial importancia en este tipo de IC, por su frecuente asociación. En este sentido, el algoritmo de tratamiento de la IC en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS[22] contempla en su mitad superior el manejo de las comorbilidades más frecuentes.

Junto a los anteriores tratamientos, los diuréticos por vía oral o intravenosa han demostrado ser fármacos eficaces en el alivio de la congestión, especialmente en las descompensaciones agudas[23] y deben asociarse al resto de tratamientos cuando sea necesario.

MANEJO DE LA IC CON FEVI ≤ 40 %

En los pacientes con IC y FEVI ≤ 40 % (IC con fracción de eyección reducida) la cuádruple terapia con iSGLT-2, betabloqueantes (BB), inhibidores de la neprilisina y del receptor de la angiotensina/ inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/antagonistas del receptor de la angiotensina II (INRA/IECAs/ARA II) y antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) debe formar parte de su tratamiento de una forma precoz, en el menor plazo posible. El nivel de evidencia de esta recomendación es el máximo (Ia).

También el empleo de diuréticos tiene este máximo nivel de evidencia en el control de la congestión, pero su uso debe limitarse al menor tiempo necesario para conseguir la euvolemia del paciente.

MANEJO DE LA IC CON FEVI 41-49 %

Pero ¿qué hacer en los pacientes que presentan una IC con una FEVI levemente reducida entre 41 y 49 %? Este grupo presenta características clínicas más similares a la IC-FEr que a la IC-FEp, ya que se detecta con más frecuencia en hombres, más jóvenes y que tienen más probabilidades de tener una enfermedad coronaria y menos de FA y comorbilidades no cardíacas.

En este grupo hay evidencia creciente de la persistencia del beneficio de los fármacos moduladores neurohormonales, además de los conocidos efectos de los iSGLT-2 en todo el rango de FEVI.

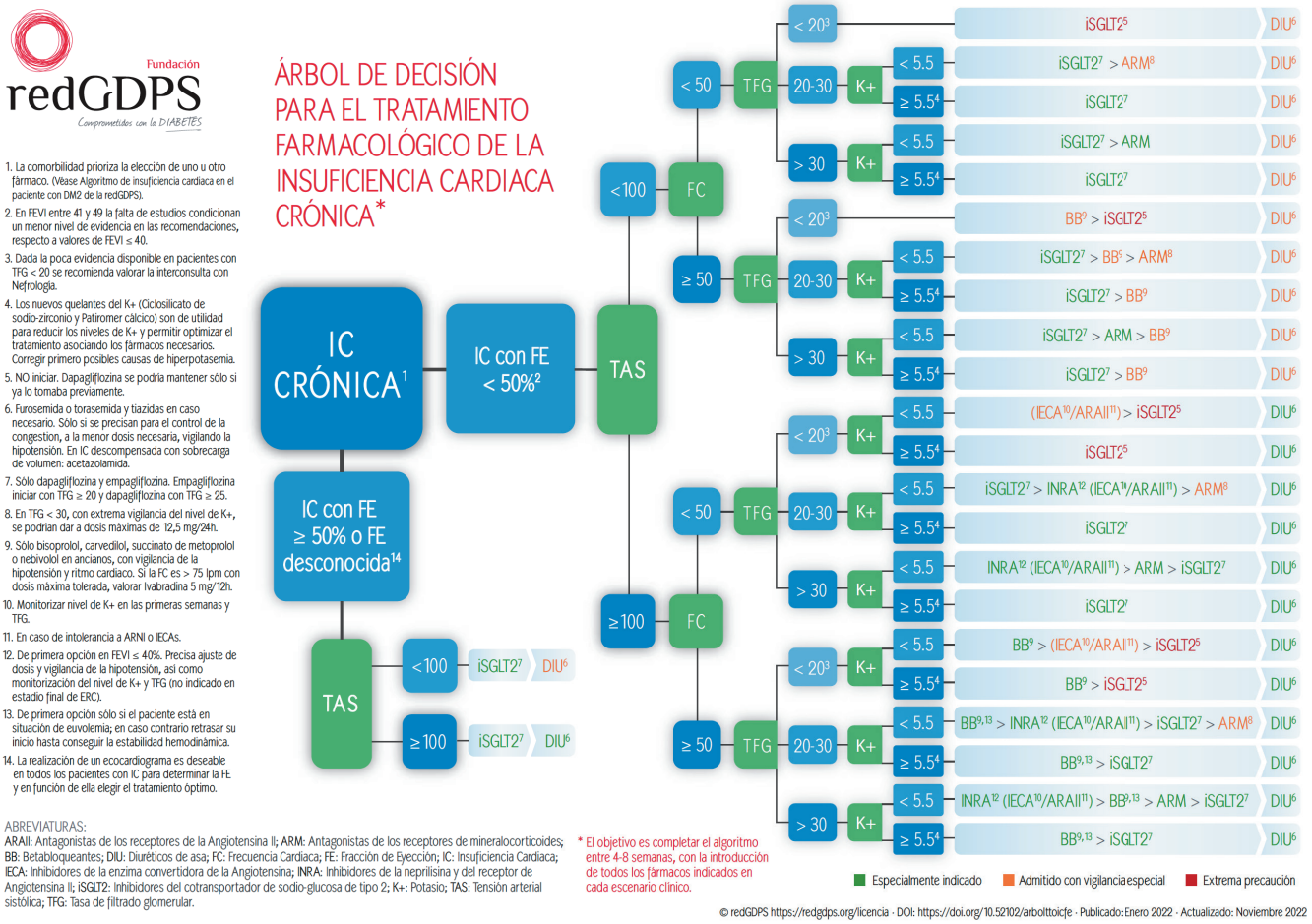
Por eso algunos autores plantean simplificar el tratamiento de la IC clasificándola en dos grupos de pacientes: aquellos con FEVI reducida del ventrículo izquierdo y aquellos con fracción de eyección normal, donde "normal" sería un valor ≥ 50 % y dependería de factores clínicos y demográficos[24]. Este es precisamente el punto de corte elegido en nuestro árbol de decisión (Figura 3).

En base a ello la tendencia en las recomendaciones actuales es tratar a estos pacientes de la misma forma que a los de IC-FEr, con la cuádruple terapia a base de iSGLT-2, BB, IECAs/ARA II/INRA y ARM, aunque con un menor nivel de evidencia en el grado de esta recomendación (IIa/IIb).

VARIABLES A CONSIDERAR

A la hora de elegir el tratamiento indicado en cada situación clínica, hay que considerar una serie de variables principales,

Figura 3. Árbol de decisión para el tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca crónica de la redGDPS.



Fuente: Elaboración propia de los autores.

por este orden: *tensión arterial*, *frecuencia cardíaca*, *tasa de filtrado glomerular* y *nivel de potasio en sangre*. En función de ellas se definen diferentes escenarios clínicos. No en todos será posible instaurar la cuádruple terapia recomendada, siendo lo deseable normalizar en la medida de lo posible las cifras de estas variables para llevar al paciente a escenarios más favorables en los que optimizar su tratamiento.

Así, por ejemplo, el empleo de fármacos que causen hipotensión, bradicardia, deterioro del filtrado glomerular o hiperpotasemia deben ser evitados en la medida de lo posible o sustituidos por otros más inocuos en estos pacientes, especialmente si no conllevan una mejoría pronóstica.

Tensión arterial

La medición de la tensión arterial sistólica (TAS) en consulta es una sencilla medida de gran ayuda a la hora de elegir el tratamiento inicial de la IC. La hipotensión arterial sintomática es frecuente en los pacientes con IC-FEr, a menudo frágiles.

Son numerosos los fármacos habituales en estos pacientes que pueden causar hipotensión arterial como efecto secundario: BB, INRA/IECAs/ARA II, calcioantagonistas, diuréticos, o alfabloqueantes entre otros. Valores de TAS inferiores a 100 mmHg que produzcan una situación de hipotensión clínicamente sintomática contraindican el empleo de INRA/IECAs/ARA II y obligan a una vigilancia especial de BB o diuréticos. En el caso de los iSGLT-2, el descenso tensional en individuos no hipertensos no es significativo, por lo que no precisan vigilancia especial en este sentido[25]. Algo parecido sucede con los ARM, de probados beneficios en todo el rango de tensión arterial[26], estando indicado su uso con TAS ≥ 90 mmHg[16].

En cualquier caso, siempre debe ser un objetivo corregir las causas que estén condicionando la hipotensión del paciente para llevarle a un escenario más favorable donde poder optimizar la

cuádruple terapia, reduciendo, por ejemplo, las dosis de diuréticos y otros hipotensores.

Frecuencia cardíaca

La segunda variable que se debe considerar es la frecuencia cardíaca (FC). Valores por debajo de 50 latidos por minuto (lpm) desaconsejan el empleo de betabloqueantes, no existiendo contraindicación específica para INRA/IECA/ARA II, ARM, iSGLT-2 o diuréticos.

En el caso de la FA —una entidad hasta cuatro veces más frecuente en la IC[27]—, aparte de la recomendada anticoagulación, es fundamental el control de la FC, por lo que los betabloqueantes (BB) (bisoprolol, carvedilol, succinato de metoprolol o nebivolol) constituyen la primera línea de tratamiento. Los BB reducen la frecuencia cardíaca una media de 12 latidos por minuto y mejoran la mortalidad por cualquier causa, aunque no reducen los ingresos en estos pacientes. Las guías de práctica clínica suelen situar la FC óptima en pacientes con IC y FA entre 60 y 100 lpm.

Tasa de filtración glomerular

La IC y la enfermedad renal crónica (ERC) coexisten frecuentemente, lo que empeora el pronóstico de ambas, por eso la evaluación de la función renal es obligada a la hora de instaurar el tratamiento óptimo. Los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) pueden causar una leve caída de la tasa de filtración glomerular (TFG) que no debe llevar a la interrupción del tratamiento salvo que sea significativa (> 30 %), ya que el beneficio es mayor. En el caso de sacubitril/valsartán su perfil renal ha mostrado ser favorable, previniendo el empeoramiento de la función renal y la progresión de la ERC[28], pudiendo emplearse ya desde TFGe > 20 ml/min/1,73 m^2.

En situaciones de ERC moderada-avanzada el empleo de ARM requiere un control más estricto por el riesgo de hiperpotasemia, mientras que los BB en general son seguros y no precisan ajuste de dosis. Los diuréticos tiazídicos pueden ser menos efectivos en pacientes con una TFGe muy baja (estadios G4-G5 de ERC). En el caso de los diuréticos de asa puede ser preciso emplear mayores dosis para alcanzar efectos similares[18].

Los iSGLT-2 —tanto dapagliflozina como empagliflozina— han demostrado frenar la progresión a ERC[29,30] siendo seguros, al menos, desde TFGe > 20 ml/min/1,73 m^2, y probablemente incluso inferiores. De hecho, en el caso de dapagliflozina, aquellos pacientes que ya la estuvieran tomando y su TFGe baje de 20 ml/min/1,73 m^2 pueden mantener ese tratamiento.

Nivel de potasio en sangre

La segunda variable analítica a considerar a la hora de optimizar el tratamiento de la IC es el nivel de potasio (K+) en sangre. La hiperpotasemia debe reconocerse como un efecto secundario predecible, tratable y manejable de la terapia óptima con IC en personas con antecedentes o con alto riesgo de hiperpotasemia o hipercalemia (hiperK+).

Niveles iguales o superiores a 5,5 mEq/L (hiperpotasemia moderada o grave) contraindican el empleo de INRA/IECAs/ARA II y ARM. Por eso es importante monitorizarlos en las primeras semanas tras el inicio de estos tratamientos, junto a la TFG. Lo mismo sucede con los ARM, que tienen también una clara tendencia a causar hipercalemia. Tanto BB como iSGLT-2 son seguros en lo concerniente a los niveles de K+, y no requieren una especial vigilancia en este sentido. En el caso de los diuréticos de asa, su efecto es el contrario, con una tendencia a la hipopotasemia. Por ello pueden ser empleados en combinación con los fármacos ahorradores de K+ para contrarrestar este efecto (siempre y cuando la situación de volemia lo permita).

Las potenciales causas de hiperpotasemia deben ser corregidas de inmediato en estos pacientes, comenzando con modificación de la dieta. Afortunadamente en apoyo a las medidas dietéticas hoy en día disponemos de nuevos fármacos como patiromer o ciclosilicato de zirconio, capaces de corregir el incremento progresivo del potasio sin necesidad de retirar ni limitar la dosis de los medicamentos esenciales de la cuádruple terapia, de especial utilidad en la hipercalemia asociada a los inhibidores del SRAA, una vez corregidas otras causas de hiperK+[31,32].

CONCLUSIÓN

Con estas variables y sus referidos puntos de corte, esta nueva versión del *árbol de decisión para el tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca crónica de la redGDPS* contempla ahora 24 escenarios clínicos diferenciados, en los que para cada uno de ellos se recomiendan unos determinados fármacos y se sugiere un orden de introducción. Los diferentes colores indican si es necesario tener algún tipo de vigilancia especial. El objetivo es completar el algoritmo en un plazo de 4-8 semanas, con la introducción de todos los fármacos indicados en cada escenario clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. McMurray J, Packer M, Desai A, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). Eur J Heart Fail 2013;15(9):1062-73.
2. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martínez FA, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019; 381:1995-2008.
3. Armstrong P, Pieske B, Anstrom K, Ezekowitz J, Hernández AF, Butler J, et al.; VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2020; 382:1883-93.
4. Packer M, Anker S, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020; 383:1413-24.
5. Anker S, Butler J, Filippatos G, Shahzeb M, Marx N, Lam C, et al. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Results From the EMPEROR-Reduced Trial. Circulation 2021;143(4):337-349.
6. Teerlink J, Diaz R, Felker M, McMurray J, Metra M, Solomon S, *et al*; for the GALACTIC-HF Investigators. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure. N Engl J Med. 2021; 384:105-16.
7. Anker S, Butler J, Filippatos G, Ferreira J, Bocchi E, Böhm M et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2021;385(16):1451-1461.
8. Kosiborod M. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: main results from the PRESERVED-HF trial. Presented at: HFSA 2021. September 12, 2021. Denver, CO.
9. Santos-Gallego C, Vargas-Delgado A, Requena-Ibáñez JA, García-Ropero A, Mancini D, Pinney S, et al.; EMPATROPISM (ATRU-4) Investigators. Randomized trial of empagliflozin in nondiabetic patients with heart failure and reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2021; 77:243-55.
10. Bakris G, Ruilope L, Anker S, Filippatos G, Pitt B, Rossing P, et al.; on behalf of the FDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Finerenone and Kidney Outcomes in Patients with CKD and T2D: Results from FIDELITY. Presented at the American Society of Nephrology Kidney Week. November 4-7, 2021.
11. Voors A, Angermann Ch, Teerlink J, Collins S, Kosiborod M, Biegus J, et al. for the EMPULSE trial investigators. Efficacy and safety of empagliflozin in hospitalized heart failure patients: main results from the EMPULSE trial. Presented at the American Heart Association Virtual Annual Scientific Sessions (AHA 2021), November 14, 2021.
12. Anker S; on behalf of the EMPEROR-Preserved Executive Committee, Trial Committees, Investigators & Coordinators. Empagliflozin in Heart Failure With A Preserved Ejection Fraction ≥50 % Results From The Emperor-Preserved Clinical Trial- Presented at the American Heart Association Virtual Annual Scientific Sessions (AHA 2021), November 14, 2021.
13. Solomon S, McMurray J, Claggett B, De Boer R, De Mets D, Hernández A. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 2022; 387:1089-1098.
14. Maddox Th, Januzzi J, Allen L, Breathett K, Butler J, Davis L, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol 2021 Feb 16;77(6):772-810.
15. McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz J, Giannetti N. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. Can J Cardiol 2021; 37(4):531-546.
16. McDonagh T, Metra M, Adamo M, Gardner R, Baumbach A, Böhm M, et al. ESC scientific document group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-3726.
17. Rosano G, Moura B, Metra M, Böhm M, Bauersachs J, Ben Gal T, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European Journal of Heart Failure 2021;23:872-881.
18. Heindenreich P, Bozkurt B, Aguilar D, Allen L, Byun J, Colvin M, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2022;145:18:e895-e1032.
19. Bozkurt B, Coats A, Tsutsui H, Abdelhamid C, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. Eur J Heart Fail. 2021;23:352-380.
20. Turégano-Yedro M, Ruiz-García A, Castillo-Moraga MJ, Jiménez-Baena E, Barrios V, Serrano-Cumplido A, Pallarés-Carratalá V en representación del Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial y Enfermedad Cardiovascular de SEMERGEN. Los péptidos natriuréticos en el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca en atención primaria. Medicina de Familia. SEMERGEN 2022; 48(7):101812.
21. Adán F, Barrot J, Cebrián-Cuenca A, Franch-Nadal J, Gracia García O, Pardo Franco J, Ruiz Quintero M, Valle Muñoz A. Árbol de decisión para el tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección < 50 % de la redGDPS. Diabetes práctica 2022:13(01):1-52.

22. Adán F, Barrot J, Cebrián-Cuenca A, Franch-Nadal J, Pardo Franco J, Ruiz Quintero M, Torres J. Algoritmo de tratamiento de la insuficiencia cardíaca en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. Diabetes Práctica 2020;11(04):117-134.

23. Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge F, Nijst P, Meekers E, et al. ADVOR (Acetazolamide in acute Decompensated heart failure with Volumen OveRload). N Engl J Med 2022; 387:1185-1195.

24. Docherty K, Bayes-Genis A, Butler J, Coats A, Drazner M, Joyce E, et al. The four pillars of HFrEF therapy: is it time to treat heart failure regardless of ejection fraction? European Heart Journal 2022; 24 Supplement L:L10–L19.

25. Böhm M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira J, Pocock S, et al. Empagliflozin improves cardiovascular and renal outcomes in heart failure irrespective of systolic blood pressure. J Am Coll Cardiol 2021; 78(13):1337-1348.

26. Serenelli J, Dewan P, Jhund P, Petrie MC, Rossignol P, Campo G, et al. Mineralocorticoid receptor antagonistas, blood pressure and outcomes in heart failure with reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2020; 8(3):188-198.

27. Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and metaanalysis. BMJ 2016;354:i4482.

28. Spannella F, Giulietti F, Filipponi A, Sarzani R. Effect of sacubitril/valsartan on renal function: asystematic review and meta-analysis of randomizedcontrolled trials. ESC Heart Failure 2020;7:348-3496.

29. Heerspink H, Stefansson B, Correa-Rotter R. Chertow G, Greene T, Hou F, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med 2020;383:1436-46.

30. Herrington W, Staplin N, Wanner C, Green J, Hauske S, Emberson J, et al. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. NEJM 2023;388(2):117-127.

31. Almenar L, González-Franco A; Grupo de Trabajo para el estudio de la hiperpotasemia. Consenso sobre el manejo de la hiperpotasemia en pacientes con insuficiencia cardíaca: recomendaciones de la Sociedad Española de Cardiología y de la Sociedad Española de Medicina Interna SEC-SEMI. Rev Clin Esp 2022; 222: 235-240.

32. Burton J, Coats A, Kovesdy C, Palmer B, Piña I, Rosano G, et al. An international Delphi consensus regarding best practice recommendations for hyperkalaemia across the cardiorenal spectrum. Eur J Heart Fail 2022;24(9):1467-1477.

Déficit de hierro en paciente con insuficiencia cardíaca, una comorbilidad infradiagnosticada a tenor de un caso clínico

Manuel Antonio Ruiz Quintero
Médico de Atención Primaria del Centro de Salud Agost, Alicante

RESUMEN

El hierro es vital para múltiples procesos biológicos en el cuerpo humano. Los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) tienen un alto riesgo de presentar déficit de hierro (DH). Las enfermedades crónicas cursan con frecuencia con DH, con o sin anemia. En la población con IC, el DH se asocia a peor pronóstico. El DH puede ser absoluto (bajas reservas de hierro) o funcional (funcionamiento inadecuado en los procesos metabólicos). La Sociedad Europea de Cardiología (SEC) recomienda la detección rutinaria de las reservas de hierro en pacientes con IC mediante la determinación de ferritina y la saturación de transferrina. Se aconseja el reemplazo de hierro en pacientes con déficit, independientemente de la presencia de anemia. El reemplazo de hierro mejora los síntomas de la IC, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida en pacientes con DH. Por todo ello, el tratamiento de la deficiencia de hierro es un objetivo importante en el manejo de la IC. El hierro oral no es eficaz para replegar las reservas de hierro en pacientes con IC. El hierro intravenoso es una forma más efectiva de reponer las reservas de hierro en estos pacientes.

Palabras clave: anemia, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, déficit de hierro, carboximaltosa férrica.

Keywords: anemia, heart failure with reduced ejection fraction, heart failure with preserved ejection fraction, iron deficiency, ferric carboxymaltose.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se cita en consulta presencial a José Antonio, quien ha referido por teléfono un aumento de su clínica de disnea basal, así como mayor cansancio, sin que se haya producido un aumento de peso (se mantiene a 97 kg, IMC 32,72 kg/m^2), en el proceso de control semanal de síntomas de IC, tal y como tenía indicado por su equipo médico/enfermero. Se revisan sus antecedentes, el estado físico, las constantes y otros parámetros previos de su historial médico electrónico y su tratamiento actual.

Se trata de un paciente de 81 años, con pluripatología pero independiente para las actividades de su vida diaria; entre sus diagnósticos destacan: fibrilación auricular (FA) (2021), enfermedad renal crónica (ERC) G3a-A1, hipertensión (HTA) (2014), glucemia basal alterada (2014) que posteriormente se tornó en diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (2021), dislipemia (DLP) (2009), síndrome coronario agudo con elevación del ST (SCACEST) (en 2015, que afectó a la cara anterior cardíaca; se le colocaron entonces dos *stents* farmacoactivos y se le realizó un ecocardiograma tras el tratamiento, con resultado de hipertrofia ventricular concéntrica y fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] del 61 %).

A pesar de las recomendaciones médicas, nuestro paciente ha llevado una vida sin privaciones y sin cumplir con regularidad las indicaciones recibidas, aunque abandonó el hábito tabáquico a raíz del infarto de miocardio (IAM). Desde cardiología se realizó un nuevo ecocardiograma de control reciente con FEVI de 38 % (severamente deprimida), etiquetada como insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr).

Tras la visita actual, se le solicita estudio clínico: electrocardiograma, constantes, análisis sanguíneo y urinario.

Resultados:

- *Electrocardiograma*: FA a 74 latidos minuto, QRS a –30º, QT 437 ms, características electrocardiográficas que reflejan el IAM antiguo anteroinferior.
- *Tensión arterial:* 105/67 mmHg.
- *Analítica sanguínea*: glucosa 151 mg/dl, HbA1c 6,1 %, colesterol total 121 mg/dl, colesterol de alta densidad (cHDL) 59 mg/dl, colesterol de baja densidad (cLDL) 47 mg/dl, tasa estimada de filtrado glomerular (FGe) 35,47 ml/min/1,73 m^2, TSH 3,59 mU/L, ácido fólico 3,8 ng/ml, cianocobalamina 349 pg/ml, pro-péptido natriurético 588 pg/ml, proteína C reactiva (PCR) 0,44 mg/dl, **hierro 39 ug/dl, ferritina 46 ug/L, índice de saturación de transferrina (IST) 11,9 %, capacidad total de fijación de hierro 458 ug/dl, transferrina 426 mg/dl,** sodio 142 mmol/l, potasio 3,9 mmol/l.
- *Uroanálisis:* cociente albúmina creatinina (CAC) 23 mg/g.
- *Tratamiento actual:* edoxaban 30 mg/24 h, bisoprolol 5 mg/24 h, furosemida 80 mg/24 h, epleronona 25 mg/24 h, rosuvastatina/ezetimiba 10/10 mg/24 h, sacubitrilo/valsartán 49/51 mg/12 h, dapaglifozina 10 mg/24 h.

¿Podemos mejorar los síntomas de José Antonio, al haber detectado una nueva comorbilidad (el déficit de hierro [DH])?

PLANTEAMIENTO INICIAL

El tratamiento de la IC según las guías de práctica clínica ha mejorado su pronóstico, aunque su mortalidad es alta y los reingresos, frecuentes. Esto se debe, principalmente, a las comorbilidades asociadas a la IC que, en muchas ocasiones, son de difícil control. Entre estas, la anemia y el DH ocupan un papel determinante.

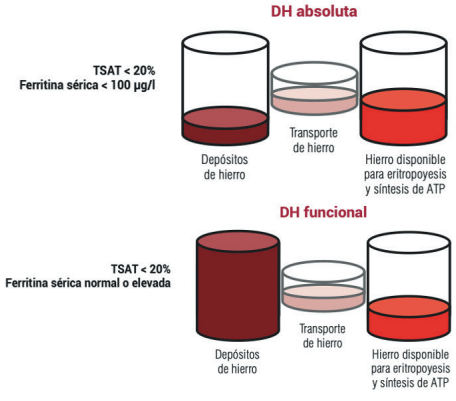
La anemia, definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un nivel de hemoglobina de <12 g/dl en mujeres y <13 g/dl en hombres, está presente en el 25-40 % de pacientes con IC crónica y aumenta con la gravedad de la IC; es más común en mujeres y se observa tanto en pacientes con ICFEr como en aquellos con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp); suele ser normocítica y se acompaña de un recuento de reticulocitos anormalmente bajo. La anemia en la IC se considera un predictor independiente de mortalidad, ya que este riesgo persiste después de controlar otros factores de confusión, incluida la disfunción renal y la gravedad de la insuficiencia cardíaca[1]. Además, empeora los síntomas cardíacos y la clase funcional, e incrementa las hospitalizaciones, merma la capacidad de ejercicio y empeora la calidad de vida[2].

Ante cualquier hallazgo de anemia, está indicado procurar un diagnóstico etiológico para encontrar la causa (p. ej., pérdida oculta de sangre en heces u orina, déficit de hierro, déficit de B12/folato, discrasias sanguíneas), aunque en muchos pacientes no se encuentra ninguna causa específica.

Sin tener en cuenta la presencia de anemia, el DH es un predictor independiente de hospitalizaciones recurrentes y mortalidad, reduce la capacidad de ejercicio[3], y empeora la calidad de vida en pacientes con IC.

El hierro en el cuerpo humano contribuye a la función correcta del sistema musculoesquelético, de la glándula tiroides, del sistema nervioso central y del sistema inmunológico, además de la transferencia de oxígeno. El organismo siempre da prioridad

Figura 1. Déficit de hierro absoluto y funcional.



Estudios analíticos que ayudan al diagnóstico diferencial entre un déficit de hierro absoluto y funcional

Parámetros	Déficit de hierro absoluto	Déficit de hierro funcional
Hierro sérico	Disminuido	Disminuido
Ferritina	Disminuida	Normal o aumentada
Transferrina	Aumentada	Normal o disminuida
IST	Disminuido	Normal o disminuido
TIBC	Aumentado	Disminuido
sTfR	Aumentado	Normal o disminuido
Hepcidina	Disminuida	Normal o aumentada
Depósitos medulares de hierro	Disminuidos	Aumentados

DH: deficiencia de hierro; TSAT=IST: índice de saturación de la transferrina; sTfR: receptor soluble de transferrina; TIBC: capacidad total de fijación del hierro.

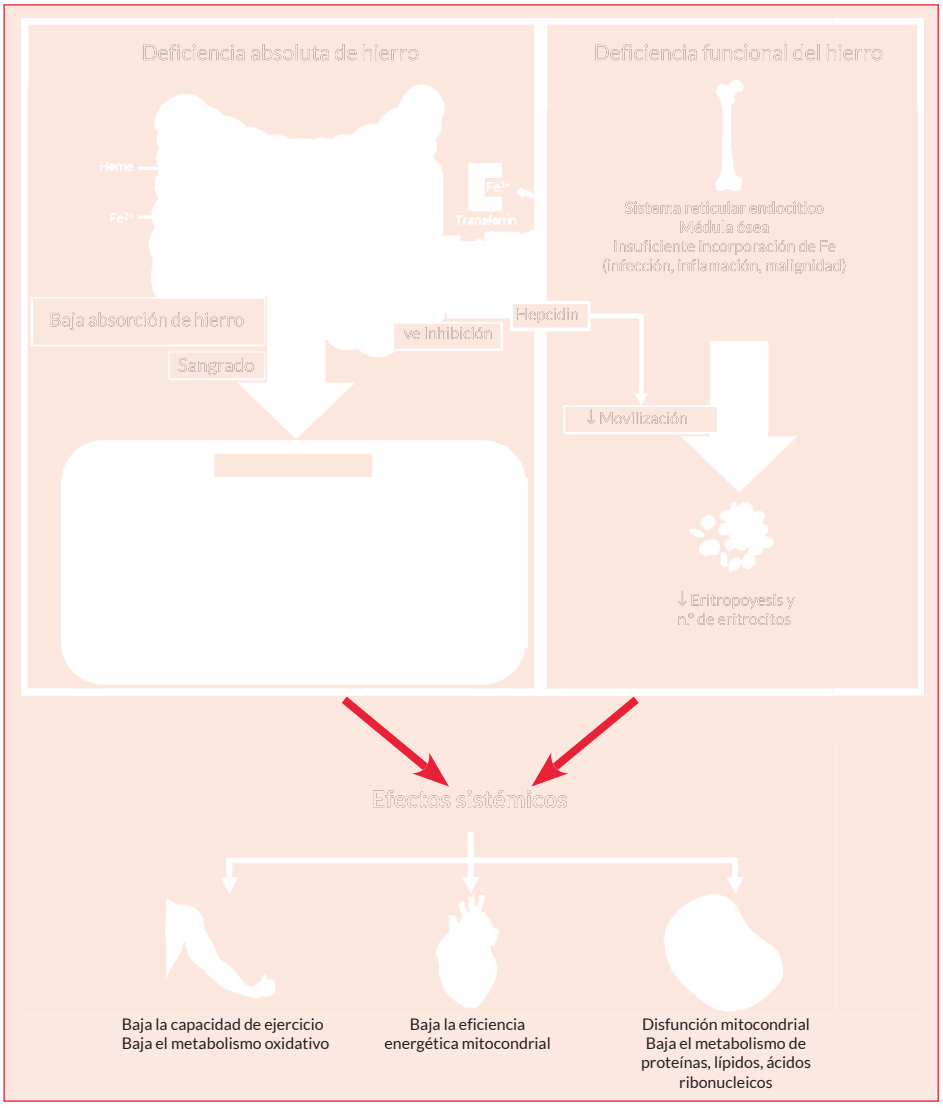
Fuente: Manito N.[4]

a la utilización del hierro para los procesos metabólicos, y la eritropoyesis tiene una ventaja relativa sobre otros procesos en términos de función. El hierro también funciona como cofactor para enzimas o como un componente de proteínas con funciones celulares específicas.

El DH es una condición clínica que se produce cuando no se cumplen los requisitos de hierro del cuerpo. Se distinguen dos tipos de DH, con fines clínicos y didácticos: el déficit absoluto y el déficit funcional (Figura 1).

Las reservas de hierro agotadas son el sello distintivo del déficit absoluto, a pesar de que la eritropoyesis, los mecanismos regulatorios y el transporte de hierro no se ven afectados. Por el contrario, el déficit funcional denota un desajuste entre la oferta de tejidos y la demanda de hierro, principalmente como resultado de una mala distribución y uso del hierro; este desequilibrio causa disfunción mitocondrial y aumenta la carga oxidativa en las células miocárdicas, lo que lleva a un deterioro de la energía y función miocárdica[5] (Figura 2).

Figura 2. Tipos de deficiencia de hierro y sus efectos en el organismo.



Fe ++: hierro en estado ferroso. **Explicación de la figura:** principios fisiológicos básicos implicados en la absorción, transporte y almacenamiento del hierro, así como las cascadas fisiopatológicas responsables de la deficiencia absoluta y funcional de hierro, que incluyen: deficiencias nutricionales, pérdida de sangre a través del sistema gastrointestinal, reducción en la absorción de hierro, inflamación y enfermedad renal crónica. La IC es una enfermedad proinflamatoria asociada frecuentemente con la aparición de DH. El DH altera la función mitocondrial, reduciendo la generación de energía celular en el musculoesquelético y los cardiomiocitos. **Leyenda**.

Fuente: traducido de Loncar G et al.[6]

DIAGNÓSTICO DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA

En la IC crónica, el DH absoluto se define como un valor de ferritina <100 g/l (la deficiencia más frecuente), mientras que el DH funcional se define como un nivel de ferritina entre 100 y 300 g/l y un IST < 20 %, patrón muy típico en pacientes con IC[7].

Es posible que otros marcadores plasmáticos indirectos sean más exactos para definir el DH en IC, concretamente, el receptor de transferrina soluble en suero (sTfR), que está correlacionado con el DH miocárdico y este parámetro tiene valor pronóstico en la IC crónica[8]. En los pacientes con IC congestiva (ICC), el DH —pero no así la anemia— se asoció con un deterioro de la capacidad de ejercicio submáxima y una limitación funcional sintomática (Figura 3).

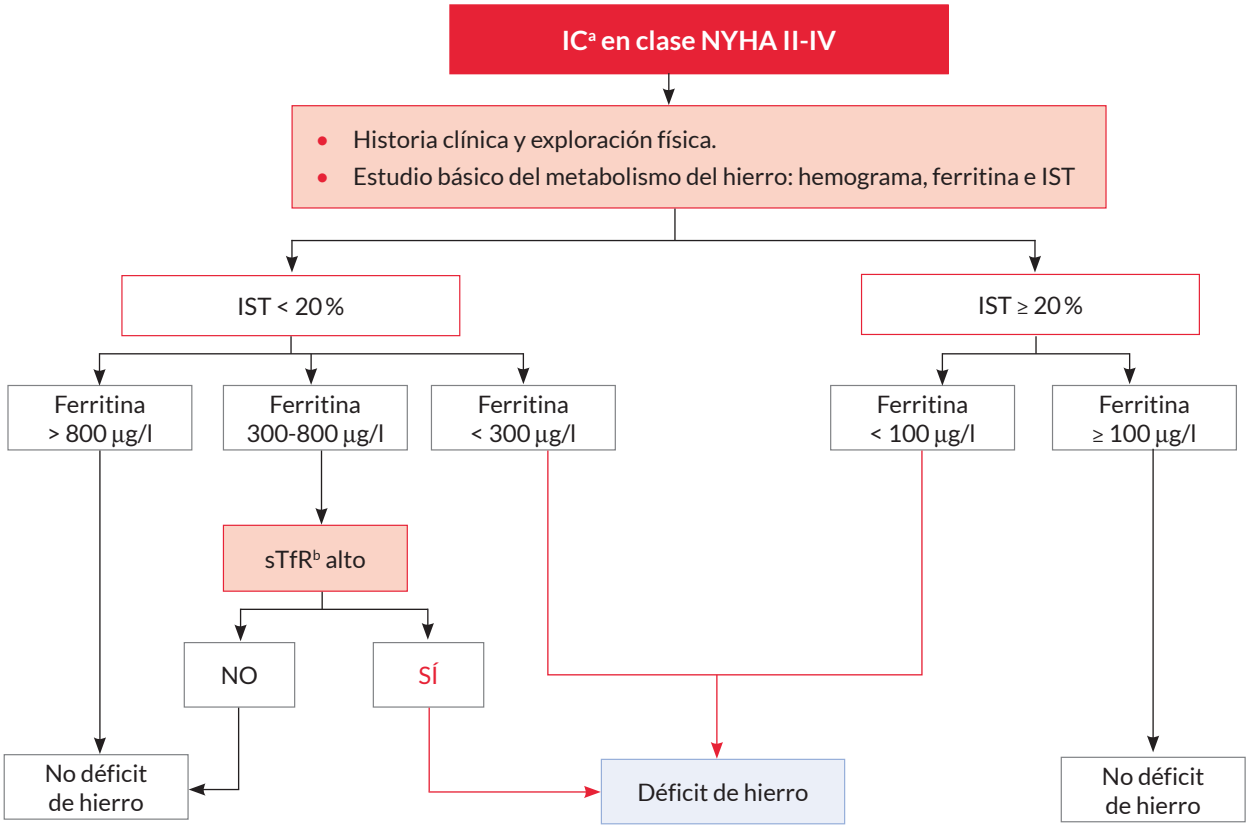
Por otra parte, un valor del sTfR ≥ 1,59 ng/ml y/o una cifra de hepcidina < 14,5 ng/ml podrían ser más apropiados para poner de manifiesto la presencia de un DH significativo en contextos agudos.

Desde la década de 1970, el cálculo de las necesidades de hierro para un paciente con DH crónico se ha realizado mediante la fórmula de Ganzoni: déficit de hierro acumulativo (mg) = peso corporal (kg) × (Hb objetivo – Hb real) (g/dl) × 2,4 + 500 (mg), asumiendo que la concentración ideal de hemoglobina asciende a 15,0 g/dl (o 13,0 g/dl si el peso corporal < 35 kg) y el valor de 500 mg corresponde al hierro adicional para reponer las reservas de hierro[9].

PREVALENCIA DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA

Alrededor de un tercio de la población general sufre DH, una de las deficiencias nutricionales más frecuentes en el mundo[10]. Independientemente del sexo, la raza o la función de eyección

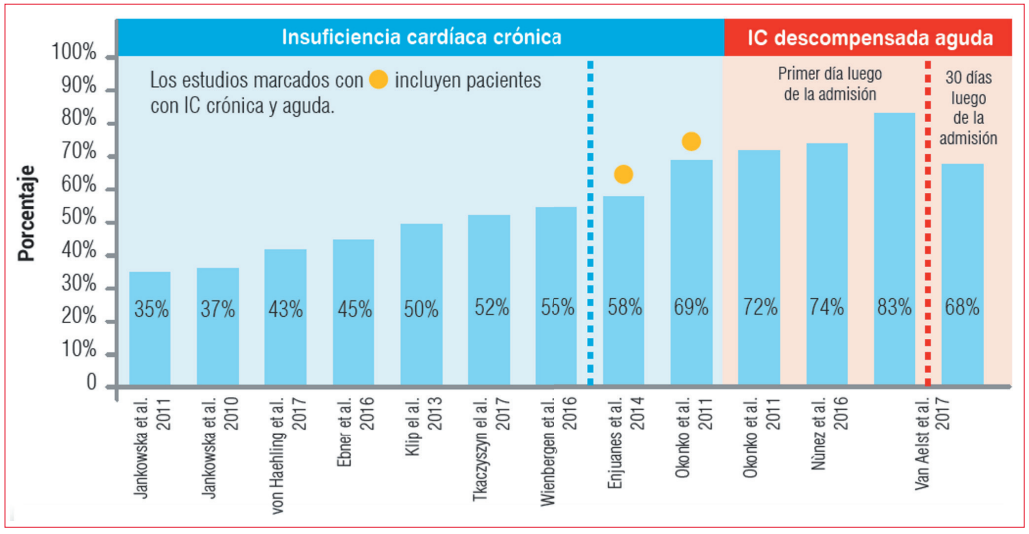
Figura 3. Algoritmo diagnóstico del déficit de hierro en la insuficiencia cardíaca.



[a]comienzo: seguimiento o descompensación; [b]en insuficiencia cardíaca aguda con diagnóstico dudoso tras determinación de ferritina e IST podría ser útil la determinación de hepcidina y sTfR; IC: insuficiencia cardíaca; NYHA: New York Heart Association; IST: índice de saturación de transferrina.

Fuente: Manito N.[4]

Figura 4. Prevalencia de DH y de IC.



Fuente: Rocha BML.[11]

del ventrículo izquierdo, el DH es una causa principal de anemia en pacientes con IC estable; varias series muestran que un tercio de los pacientes con IC estable presenta DH, aunque los estudios más recientes, debido a la mejor precisión diagnóstica, señalan que hasta el 55 % de los pacientes con IC tienen DH, que puede aumentar hasta el 80 % en individuos descompensados (Figura 4).

La identificación puede estar presente con o sin anemia. Los pacientes que no tienen anemia o índices hematológicos anormales pueden tener anomalías de bajo almacenamiento de hierro; además, la prevalencia, tanto de la anemia como del DH, aumentan con los grados más altos de la clasificación de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA)[12].

El DH en la IC crónica se observa con más frecuencia en las mujeres, en los pacientes con una IC avanzada (detectada por unos niveles mas altos de péptidos natriuréticos y/o la clase funcional de la NYHA), niveles elevados de PCR o la presencia de anemia.

TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE HIERRO

En pacientes con IC y anemia, el tratamiento con eritropoyetina recombinante y análogos estimuladores de la eritropoyesis no está indicado, pues no mejora la morbilidad y la mortalidad[13]. Actualmente, las principales terapias en el tratamiento del DH con las que contamos son las siguientes:

Terapia con hierro por vía oral

La terapia con hierro por vía oral presenta muchos inconvenientes y efectos secundarios: absorción deficiente, generalmente requiere el estómago vacío y tiempo hasta la reposición de depósitos de hierro (de dos a seis meses). Casi el 50 % de los pacientes que toman hierro oral también presentan efectos secundarios gastrointestinales (dolor abdominal, flatulencia, náuseas, diarrea o estreñimiento y coloración negra de las heces)[14].

Lewis *et al.,* en el ensayo IRONOUT HF[15], concluyen que en pacientes con ICFEr y DH, el hierro oral en dosis altas no mejoró la capacidad de ejercicio durante 16 semanas; por tanto, el hierro oral fue ineficaz en optimizar el consumo máximo de oxígeno, ni tampoco mejoró los objetivos secundarios: no aumentó los metros andados en la prueba de caminar seis minutos ni logró disminuir la carga del péptido natriurético cerebral prohormonal N-terminal (NT-proBNP), aunque sí se objetivó un aumento mínimo en los valores de la ferritina y el IST. Sin embargo, estos resultados no avalan el uso de suplementos de hierro por vía oral en pacientes con ICFEr.

Terapia con hierro por vía intravenosa

El interés por la comorbilidad del DH en la IC aumentó tras la publicación de varios ensayos clínicos que demostraron que la administración de hierro intravenoso (iv) en estos pacientes mejora su capacidad funcional, e incluso reduce los ingresos por descompensación de su IC. El reemplazo de hierro iv también mejora la sensibilidad de los quimiorreceptores centrales, la ventilación y los trastornos respiratorios relacionados con el sueño en pacientes con IC y anemia ferropénica[16]. Esto se debe a varios factores, incluida la rápida reposición de las reservas de hierro y su excelente perfil de seguridad[17].

El ensayo FERRIC-HF demostró que el hierro sacarosa iv redujo eficazmente los síntomas de insuficiencia cardíaca en pacientes con deficiencia de hierro[18].

Da-Silva *et al.* compararon hierro sacarosa iv con sulfato ferroso oral y placebo en el ensayo IRON-HF. El estudio demostró que el hierro sacarosa intravenoso mejoró efectivamente la capacidad aeróbica máxima en pacientes con IC con DH. Tal resultado no se logró con el hierro oral o el placebo[19].

La administración iv de carboximaltosa férrica (CMF) también mejoró los síntomas de la IC, la distancia recorrida en seis minutos y la calidad de vida en la IC en pacientes con DH, independientemente de la presencia de anemia. El AFFIRM-HF[20], el CONFIRM-HF[21], y los ensayos FAIR-HF[22] han reflejado estos beneficios.

El hierro iv también redujo la tasa de reingresos, siendo muy coste efectivo[23].

La CMF por vía intravenosa ha sido recomendada por la Sociedad Europea de Cardiología (ESC, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de la ferropenia en pacientes con IC para aliviar los síntomas, mejorar la capacidad de ejercicio y la calidad de vida y reducir las rehospitalizaciones por IC.[24]

Como explicamos anteriormente, los estudios en pacientes con ICFEr han demostrado un beneficio al recibir carboximaltosa férrica por vía iv, y las pautas actuales respaldan su consideración en pacientes sintomáticos con DH e ICFEr, dejando la terapia con hierro oral como ineficaz para reponer las reservas de hierro y mejorar el estado clínico.

Pero ¿qué conocemos del papel de la corrección del DH en pacientes con ICFEp? En estudios en vida real, con pacientes con FEVI > 45 %, en hospitales españoles, 1.684 pacientes, 65 % varones, 38 % diabéticos, mediana de edad 72 años, 37 % en clase funcional III-IV, después del análisis multivariante, esta corrección no predijo descenso de mortalidad ni hospitalizaciones tras ajustar por comorbilidades, clase funcional y tratamiento neurohormonal[25].

Sin embargo, en otro estudio retrospectivo de un solo centro, se evaluó la respuesta de 565 pacientes ambulatorios consecutivos diagnosticados de IC al tratamiento intravenoso de CMF para el DH. Durante un período de cinco años, se analizaron parámetros clínicos, de laboratorio y ecocardiográficos antes y después de la administración de CMF, con el objetivo de evaluar la respuesta de los pacientes a la administración de hierro iv según el tipo de IC (ICFEp e ICFEr).

Los resultados mostraron que los niveles generales de ferritina, IST y hemoglobina aumentaron significativamente en pacientes con ICFEr e ICFEp después de la administración de CMF. En comparación con los valores basales, se observaron aumentos de hasta 5 veces, 1,6 veces y 1,1 veces respectivamente ($p < 0,0001$). Además, se observó un mayor incremento de ferritina e IST en pacientes con ICFEp.

Estos hallazgos indican que la administración de CMF por vía intravenosa puede tener un impacto positivo en los niveles de ferritina, IST y hemoglobina en pacientes con ICFEr e ICFEp, lo que sugiere una potencial mejora en la respuesta al tratamiento del DH.

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo de la serie global mejoró 8 puntos porcentuales en ambos tipos de IC (del 40 al 48 %, $p < 0,0001$). El porcentaje de pacientes con normalización de la función ventricular derecha aumentó 6,9 puntos (del 74,1 al 81 %) en los pacientes con ICFEp y 6,4 puntos (del 53 al 59,4 %) en el subgrupo ICFEr ($p < 0,0001$). El estado funcional de la NYHA mejoró ligeramente [desde una mediana de 2,4 (rango intercuartílico, IQR: 2-2,7) a 1,9 (IQR: 1,5-2,5; $P < 0,0001$)] después de la administración de CMF en ambos tipos de IC. No se observaron cambios en los niveles plasmáticos de enzimas hepáticas, creatinina o péptido natriurético ($p > 0,05$). De este estudio se concluye que la administración de hierro intravenoso parece mejorar la fracción de eyección y el estado funcional cardíaco en pacientes ambulatorios con DH e ICFEp e ICFEr[26].

Una vez evaluada la asociación del DH con una peor capacidad de ejercicio y una peor calidad de vida en pacientes con ICFEp[27] podría ser interesante realizar un ensayo clínico aleatorizado que probara la eficacia de los tratamientos de hierro iv.

Sin embargo, todavía no hay suficiente evidencia con respecto a la ICFEp: actualmente hay dos ensayos clínicos aleatorizados en curso, el FAIR-HFpEF y el PREFER-HF, cuyos resultados se esperan con impaciencia y se presentarán en los próximos años.

RESOLUCIÓN DEL CASO

Nuestro paciente cumplía criterios de DH absoluto, en contexto de ICFEr muy bien tratada en base a las guías de práctica clínica y con controles excelentes de sus FRCV; se le indicó tratamiento del DH con 1.000 mg de CMF en hospital (cantidad máxima a administrar en una dosis); se le recitó para valoración de una segunda dosis de 500 mg a las 3 semanas, que se desestimó tras análisis de sangre al haber obtenido los siguientes valores analíticos: hierro 153,8 ug/ml, ferritina 834 ug/l, transferrina 346 mg/dl, índice de saturación de transferrina 39,56 %.

Se consideró la valoración del metabolismo férrico en sus próximos análisis, semestrales, aprovechando que el paciente los realiza por sus otras comorbilidades; además, José Antonio mejoró en su capacidad funcional en relación con su disnea y permanece en su domicilio sin ingresos.

Ideas para llevar a casa[4]

- La deficiencia de hierro, independientemente del nivel de hemoglobina, es una indicación para la suplementación en pacientes sintomáticos con ICFEr.
- Se ha demostrado que la carboximaltosa intravenosa es segura y eficaz para la reposición del hierro en estos pacientes.
- Los suplementos orales de hierro no son efectivos en pacientes con deficiencia de hierro con problemas de insuficiencia cardíaca.
- Se han puesto en marcha ensayos de morbilidad y mortalidad para verificar si la reposición de hierro mejora los resultados en pacientes con IC.
- Investigaciones recientes han contribuido a la separación definitiva entre el concepto de anemia y el de DH en la IC.
- El DH va más allá de una mera comorbilidad, consolidándose su rol en la fisiopatología, pronóstico y tratamiento de la IC.
- La clave del papel central del hierro está en su participación en procesos de generación de energía en la cadena respiratoria mitocondrial.
- La homeostasis del hierro está finamente regulada por la hepcidina, que podría tener un comportamiento específico en la IC.
- Estamos asistiendo a un cambio de paradigma clínico en la IC: del tratamiento de la anemia a la corrección del DH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2008;52:818-27.
2. Adams KF, Piña IL, Ghali JK, Wagoner LE, Dunlap SH, Schwartz TA, et al. Prospective evaluation of the association between hemoglobin concentration and quality of life in patients with heart failure. Am Heart J. 2009;158:965-71.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2022 Jan;24(1):4-131.
4. Manito N, Cerqueiro JM, Comín-Colet J, García-Pinilla JM, González-Franco A, Grau-Amorós J, et al. Consensus Document of the Spanish Society of Cardiology and the Spanish Society of Internal Medicine on the diagnosis and treatment of iron deficiency in heart failure. Rev Clin Esp (Barc). 2017 Jan-Feb;217(1):35-45.
5. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS, et al; IRON CORE Group. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. Am J Hematol. 2017 Oct;92(10):1068-1078.
6. Loncar G, Obradovic D, Thiele H, von Haehling S, Lainscak M. Iron deficiency in heart failure. ESC Heart Fail. 2021 Aug;8(4):2368-2379.
7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, Drazner MH, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHAGuideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Am Coll Cardiol 2017;70:776-803.
8. Enjuanes C, Bruguera J, Grau M, Cladellas M, González G, Meroño O, et al. Iron Status in Chronic Heart Failure: Impact on Symptoms, Functional Class and Submaximal Exercise Capacity. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2016 Mar;69(3):247-55.

9. Ganzoni AM. Eisen-Dextran intravenös: therapeutische und experimentelle Möglichkeiten [Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities]. Schweiz Med Wochenschr. 1970 Feb 14;100(7):301-3.

10. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. N Engl J Med. 1999 Dec 23;341(26):1986-95.

11. Rocha BML, Cunha GJL, Menezes Falcão LF. The Burden of Iron Deficiency in Heart Failure: Therapeutic Approach. J Am Coll Cardiol. 2018 Feb 20;71(7):782-793.

12. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, Lok DJ, Rosentryt P, Torrens A, Polonski L, van Veldhuisen DJ, van der Meer P, Jankowska EA. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. Am Heart J. 2013 Apr;165(4):575-582.e3

13. Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. N Engl J Med. 2013;368:1210-9.

14. Von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD: Iron deficiency in heart failure: an overview. JACC Heart Fail. 2019,7:36-46.

15. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM, et al; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 May 16;317(19):1958-1966.

16. Caravita S, Faini A, Vignati C, et al: Intravenous iron therapy improves the hypercapnic ventilatory response and sleep disordered breathing in chronic heart failure [In press]. Eur J Heart Fail. 2022.

17. Loncar G, Obradovic D, Thiele H, von Haehling S, Lainscak M. Iron deficiency in heart failure. ESC Heart Fail. 2021, 8:2368-79.

18. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. J Am Coll Cardiol. 2008,51:103-12.

19. Beck-da-Silva L, Piardi D, Soder S, et al.: IRON-HF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. Int J Cardiol. 2013,168:3439-42.

20. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. Lancet. 2020, 396:1895-904.

21. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur Heart J. 2015, 36:657-68.

22. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med. 2009, 361:2436-48.

23. Bourguignon S, Faller M, Champs FO, Moutier H, Levesque K, Caranhac G, et al. Budget impact of intravenous ferric carboxymaltose in patients with chronic heart failure and iron deficiency in France. ESC Heart Fail. 2019 Jun;6(3):559-569.

24. Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, Filippatos GS, Johnson P, Lüscher TF, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. Eur Heart J. 2013 Jan;34(1):30-8.

25. González-Costello J, Comín-Colet J, Lupón J, Enjuanes C, de Antonio M, Fuentes L, et al. Importance of iron deficiency in patients with chronic heart failure as a predictor of mortality and hospitalizations: insights from an observational cohort study. BMC Cardiovasc Disord. 2018 Nov 1;18(1):206.

26. López-Vilella R, Lozano-Edo S, Arenas Martín P, Jover-Pastor P, Ezzitouny M, Sorolla Romero J, et al. Impact of intravenous ferric carboxymaltose on heart failure with preserved and reduced ejection fraction. ESC Heart Fail. 2022 Feb;9(1):133-145.

27. Alcaide-Aldeano A, Garay A, Alcoberro L, Jiménez-Marrero S, Yun S, Tajes M, et al. Iron Deficiency: Impact on Functional Capacity and Quality of Life in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. J Clin Med. 2020 Apr 22;9(4):1199.

Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes 2023

Noelia Sanz Vela
Enfermera Residente de Comunitaria en el Centro de Salud Villanueva de la Cañada, Madrid
Fátima Victoria Villafañe Sanz
Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria del Centro de Salud Pisuerga, Valladolid

RESUMEN

Durante los días 19 y 21 de abril se celebró el XXXIV Congreso de la Sociedad Española de Diabetes (SED). Un número elevado de médicos, enfermeros y otros profesionales vinculados al cuidado de la DM se reunieron en el Palacio de Congresos de Valencia para disfrutar y aprender de las sesiones programadas. El congreso abordó numerosas tecnologías aplicadas a la diabetes, que implicaron una gran cantidad de sesiones. Se discutieron temas como la monitorización continua de glucosa (MCG), la relación entre tiempo en rango (TIR) y hemoglobina A1c (HbA1c), la figura del paciente tecnólogo y los capuchones de insulina, entre otros. Además, se destacó la importancia de tener en cuenta las comorbilidades asociadas a la diabetes, como la enfermedad hepática metabólica (EHmet), la obesidad y la enfermedad renal.

Se hizo hincapié en la necesidad de evaluar el riesgo cardiovascular de las personas con diabetes mellitus (DM) y de iniciar el tratamiento más adecuado. Es crucial establecer una comunicación efectiva con los pacientes, comprender sus expectativas y preocupaciones, y crear un ambiente de confianza y empatía. Es fundamental involucrar al paciente en su enfermedad, en todas sus etapas, y qué mejor manera que a través de una potente educación diabetológica, ya que esto favorece una mejor adherencia y respuesta al tratamiento. Aunque existan múltiples opciones terapéuticas, si el paciente no las utiliza debido a diversos obstáculos o si no confía en el profesional recomendado, no habremos alcanzado el objetivo de mejorar el abordaje integral de su DM.

Palabras clave: tecnología aplicada, educación diabetológica, diabetes mellitus, enfermedad hepática metabólica.
Keywords: applied technology, diabetological education, diabetes mellitus, metabolic liver disease.

El 19 de abril comenzó con las actividades precongreso, una sobre tecnologías aplicadas a la DM y otra sobre investigación en DM. Continuamos con el acto inaugural y la conferencia inaugural protagonizada por el Dr. Adolfo García Ocaña quien se centró en la regeneración de las células beta pancreáticas, un tratamiento a considerar en un futuro especialmente para personas con diabetes mellitus tipo 1 (PCDM1). Habló de la harmina, una molécula que permite la proliferación de las células beta pancreáticas y que, asociada a agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) como semaglutida (con un efecto y estructura similar a la exendina-4) podrían potenciar este efecto regenerador. Se habló también de teplizumab, un anti-CD3 que, asociado a los dos anteriores, podría ofrecer mayores beneficios ya que actuaría sobre tres dianas fisiopatológicas diferentes. Se prevén novedades interesantes y esperanzadoras para el tratamiento de la DM a este respecto.

Tras la inauguración oficial se continuó con simposios de la industria: "Insulina y monitorización de glucosa", "Abordaje multidisciplinar" y "Tratamiento de precisión en DM2".

El primer día del congreso se sucedieron muchas ponencias, mesas de expertos y simposios, así como la defensa de las comunicaciones y pósters. Hay que destacar la relevancia de las sesiones relacionadas con las tecnologías aplicadas a la diabetes y el gran avance en este campo. Este hecho está permitiendo optimizar el control de la enfermedad, individualizar los tratamientos, prevenir descompensaciones agudas y mejorar la calidad de vida de las personas con diabetes mellitus (PCDM). Por otro lado, se presentaron varias sesiones sobre ensayos clínicos. Se habló de estudios ya conocidos como el EMPA-KIDNEY, que analizaba los efectos de empagliflozina en personas con enfermedad renal crónica (ERC) en riesgo de progresión; el DELIVER, que ha

investigado el efecto de dapaglifozina en personas con insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección preservada y ligeramente reducida; y de GRADE, que evaluó la eficacia de los principales hipoglucemiantes al ser combinados con metformina. También se habló de otros más novedosos, como el proyecto ONWARDS, un conjunto de estudios con insulina Icodec, una nueva insulina semanal. Se trata de una insulina que, a diferencia de los análogos de la insulina humana, presenta un mínimo cambio de 3 aminoácidos. Esta modificación aporta a la molécula una mayor estabilidad que se traduce en la reducción de la degradación enzimática y del aclaramiento a nivel del receptor. Al mismo tiempo se añade un ácido graso que permite una unión fuerte y reversible a la albúmina proporcionando una vida media larga, confiriéndole la posología semanal. El Dr. Delgado nos aconsejó cómo se debe iniciar el tratamiento con este tipo de insulina que tiene una concentración de 700 unidades por decilitro (U-700). En personas no insulinizadas recomienda empezar con 70 unidades; comparándolo con la insulina basal actual sería como partir de 10 unidades diarias, de manera que, al tratarse de una insulina semanal, esa cifra se multiplicaría por 7. Posteriormente se ajustará en función de los objetivos, aumentándose o reduciéndose la dosis a un ritmo de 21 unidades semanales. Si, por el contrario, la persona ya está siendo tratada con insulina, la dosis a administrar será la que viene realizando multiplicada por 7. Además, en personas ya insulinizadas en las que se vaya a sustituir el análogo de la insulina humana por Icodec aconsejan, para alcanzar la estacionalidad, administrar una dosis adicional de Icodec de un 50 %.

Centrándonos en el proyecto como tal, el ponente hizo referencia a tres estudios realizados en personas con diabetes mellitus tipo 2 (PCDM2) "naïve" para insulina: el ONWARDS 1 (Icodec vs. insulina glargina U100), 3 (Icodec vs. insulina degludec) y 5 (Icodec vs. cualquier análogo de insulina basal). En personas ya insulinizadas destacan ONWARDS 2 y 4. En estos se retiraba la insulina que estuvieran recibiendo y, tras la aleatorización, se iniciaba insulina Icodec o detemir (ONWARDS 2) o insulina Icodec o glargina U100, además de insulina aspart y antidiabéticos no insulínicos (ONWARDS 4). También hay un estudio en PCDM1, el ONWARDS 6, del que aún no se tienen datos por estar en desarrollo, aunque se disponen ya de algunos datos intermedios. Lo que se ha evidenciado en los estudios 1, 2, 3 y 4 del proyecto ONWARDS es que la insulina Icodec es superior en mejora de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en comparación con las insulinas disponibles en el momento actual, mientras que en los estudios 5 y 6 el resultado ha sido de no inferioridad. En cuanto a seguridad, no se ha registrado un aumento de hipoglucemias en quienes fueron tratados con la nueva insulina semanal. Por tanto, se podría decir que la nueva insulina semanal Icodec permitiría un control metabólico similar e incluso superior al que ofrecen las insulinas actuales sin aumentar las hipoglucemias.

Como todos los años, en el congreso de la SED se reserva un espacio al Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) para presentar sus líneas de investigación en DM. Comenzó el Dr. Josep Julve, quien habló del papel de los precursores de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD+) como estrategia terapéutica en la neuropatía diabética. Se ha establecido una relación entre el mal control glucémico y los altos niveles de ácidos grasos libres con cifras de NAD+ más bajas. El uso de precursores de NAD+, como la vitamina B3 (nicotinamida —NAM— o ácido nicotínico), ha demostrado tener un efecto favorable sobre la supervivencia neuronal y el descenso de la inflamación. Por tanto, los suplementos de precursores NAD+ mejoran las neuropatías, incluyendo los problemas de la visión y la audición. Seguidamente, el Dr. Manuel Vázquez presentó sus estudios sobre GDF15, una citocina de estrés que podría ser mediadora de los efectos antidiabéticos de la metformina explicando así el efecto fisiopatológico por el cual este fármaco es útil en el control glucémico de personas con DM. Finalmente habló la Dra. Irene Cózar, quien manifestó los hallazgos acerca de la enzima degradadora de insulina (IDE), una proteína que regula la secreción de hormonas pancreáticas necesarias para una correcta secreción de insulina y glucagón. Esta proteína estaría disminuida en los islotes pancreáticos de PCDM, por lo que intentar aumentar sus niveles sería una posibilidad terapéutica en estas personas.

En la ponencia sobre genética impartida por el investigador Felipe Javier Chaves se nos habló de la importancia que tiene esta disciplina en el tratamiento de un gran número de enfermedades; los avances actuales apuntan a que será posible implantar terapias dirigidas a cada persona e iniciar tratamientos de modo temprano en quienes se detecten mutaciones relacionadas con la DM, ya que el inicio precoz de un tratamiento hipoglucemiante podría evitar el desarrollo de complicaciones a largo plazo. Durante la conferencia, también se abordaron temas como la medicina personalizada, el fenotipado de la DM, la búsqueda de biomarcadores específicos, todo ello mediante la aplicación de herramientas bioinformáticas y de gestión.

Un tema que está a la orden del día en el control holístico de la DM es la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) o esteatosis hepática metabólica (EHmet). Se desarrolló una conferencia plenaria sobre la relación entre bebidas y alimentos ultraprocesados con la EHmet y DM2. También se resaltó la importancia de sospecharla tempranamente

(detección de las personas en riesgo de desarrollar EHmet), diagnosticarla de forma oportuna y brindar un tratamiento adecuado. Se incidió en poner en práctica los consensos de cribado. Para ello, se revisaron los consensos de Wong *et al.*[1] y Romero *et al.*[2] En primer lugar, aconsejan descartar otras causas de hepatopatía (como, por ejemplo, el consumo excesivo de alcohol, o realizar pruebas de laboratorio con parámetros hepáticos); en segundo lugar, y una vez descartadas otras causas de hepatopatía secundaria, se deben realizar entonces test no invasivos de fibrosis, como el FIB-4, que proporcionará una puntuación para clasificar a la persona en categorías de bajo, moderado y alto riesgo. En base a este nivel de riesgo, se tomarán medidas de intervención apropiadas y adaptadas a cada caso. A pesar de estos consensos, el ponente recomendó el de Genua *et al.*[3]: para aquellos individuos con EHmet detectada en pruebas de imagen, alteraciones de las transaminasas, así como en PCDM2 menores de 50 años y otras comorbilidades relacionadas con el síndrome metabólico, o en PCDM2 mayores de 50 años, se llevará a cabo una estratificación de la EHmet utilizando el test FIB-4. En función de la puntuación obtenida, se determinará el nivel de riesgo correspondiente.

En aquellas personas de riesgo intermedio se realizarán otras pruebas complementarias para reclasificar en un riesgo bajo o alto. Una vez diagnosticada la enfermedad, se hará hincapié en la pérdida de peso como la principal medida terapéutica. Hicieron referencia a la cirugía metabólica, tratamiento que en la actualidad es el más eficaz para la pérdida de peso, capaz de regresar la fibrosis hepática o incluso resolverla. Bien es cierto que se está trabajando con fármacos como semaglutida (en dosis de 2,4 mg) y tirzepatida, con los que se están consiguiendo resultados muy favorables.

Asimismo, se habló del tratamiento precoz e intensivo desde el diagnóstico de la DM, tal y como aconsejan actualmente las guías de práctica clínica. El responsable de defenderlo fue un reconocido médico de familia, el Dr. Manel Mata, que exploró el significativo impacto que tiene en las PCDM2 el no lograr un adecuado control glucémico desde el inicio, así como el fenómeno conocido como efecto legado o memoria metabólica. Este fenómeno explica por qué un control glucémico deficiente a largo plazo aumenta el riesgo de complicaciones asociadas a la DM, incluso cuando se han alcanzado los objetivos de control establecidos. Del Prato *et al.*[4] ya abordó este tema en 2010, y posteriormente se demostró de manera concluyente que los efectos del fenómeno de memoria metabólica son más pronunciados en el desarrollo de enfermedades microvasculares que en las macrovasculares. Se ha establecido que este riesgo se desencadena en los primeros años tras el diagnóstico de la enfermedad, lo que resalta la importancia de implementar un enfoque intensivo y temprano durante los primeros meses del diagnóstico[5]. Presentó el estudio de Paul *et al.* que ha demostrado que retrasar la intensificación del tratamiento un año en PCDM y HbA1c ≥ 7 % supone un aumento de complicaciones como IC, ictus, infarto agudo de miocardio (IAM) y enfermedad cardiovascular (EVC)[6]. Hizo referencia a los estudios EDICT[7] y VERIFY[8]. El primero[7] revolucionó el manejo escalonado que hasta ese momento se aconsejaba en las guías de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), proponiendo tratamiento combinado desde el inicio. El estudio demostró que quienes realizaban terapia combinada de inicio conseguían un descenso rápido de HbA1c que se mantenía en el tiempo, además de beneficios ponderales, sin provocar más hipoglucemias. El estudio VERIFY[8] analizó y corroboró, de modo similar al estudio anterior, que el tratamiento combinado basado en metformina y vildagliptina desde el inicio fue mejor que el manejo escalonado. El Dr. Mata recomendó a la audiencia leer el artículo de Mosenzon *et al.*[9] en el que se habla del acrónimo SIMPLE: tratamiento sencillo, combinado desde el inicio, usando fármacos que hayan demostrado reducir comorbilidades. En este manejo debe intervenir todo el equipo de Atención Primaria e incluirá no solo fármacos, sino también cambios del estilo de vida para prevenir complicaciones y mejorar el control metabólico. No debemos olvidar la reevaluación periódica para asegurar adherencia terapéutica, consecución de los objetivos fijados, etc. En definitiva, se aconseja iniciar el tratamiento lo más precozmente posible e intensificar de manera adecuada cada tres meses hasta alcanzar el control óptimo.

Y en las PCDM es crucial tanto atender al control glucémico como realizar un manejo holístico teniendo en cuenta otras comorbilidades. En este sentido, se recalcó que las PCDM tienen mayor RCV por el simple hecho de tener esta enfermedad metabólica, en especial si debuta a edades más precoces, ya que genera mayor carga aterosclerótica y dislipemia aterogénica. Para calcular este riesgo, las guías europeas aconsejan el SCORE Risk ADVANCE e insisten en un tratamiento óptimo e individualizado. Los doctores Francisco Javier García Roldán, Jorge Navarro-Pérez y Pedro Botet nos recordaron que la prevalencia de la DM aumenta con la edad, es más frecuente en mujeres de > 70 años y que el nivel socioeconómico juega un papel clave en el desarrollo de ECV al relacionarse con hábitos dietéticos erráticos, por lo que es fundamental detectar tales situaciones y ayudar a resolverlas.

Para un adecuado manejo y reducción del RCV de las PCDM se debe asegurar el control de la presión arterial (PA), la glucemia y el colesterol de baja densidad (cLDL). No existe un

consenso claro en cuanto a la consecución de los objetivos en estos tres puntos. En el estudio STENO-2[11] se recomienda reducir la cifra de cLDL de manera óptima lo antes posible. Sin embargo, en ciertas situaciones, y a pesar de alcanzar los valores "objetivo" establecidos para cada individuo, persiste un riesgo residual. De ahí que se deba prestar atención a otros parámetros del perfil lipídico, como el colesterol de alta densidad (cHDL) y los triglicéridos (TGC). Niveles bajos de cHDL y elevados de TGC se han relacionado con la presencia de dislipemia aterogénica, una condición característica pero subdiagnosticada en pacientes con DM. En cuanto a los tratamientos para la hipertrigliceridemia, se han realizado estudios con fibratos y niacina, sin resultados significativos. Recientemente, se están llevando a cabo investigaciones con ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), siendo destacable el estudio REDUCE-IT[12] con icosapento de etilo (IPA), que es un éster altamente purificado de EPA. Este estudio se realizó en personas con ECV previa o con alto RCV en tratamiento con estatinas y niveles elevados de TGC (entre 135 y 499 mg/dl). Se aleatorizó a las personas en dos grupos: uno recibía IPA 2 g/12 horas y el otro placebo. El *endpoint* primario era analizar el compuesto de eventos adversos CV mayores (MACE3): IAM, ictus y muerte de causa CV. Se demostró una reducción del *endpoint* primario en el grupo tratado con IPA. Además, el número necesario a tratar (NNT) para conseguir este *endpoint* fue de 21 en prevención primaria, y de 14 en prevención secundaria. Resultados prometedores de este primer ensayo clínico aleatorizado (ECA) que demuestra beneficios sobre la morbimortalidad de un ácido graso omega-3 en personas ECV o alto RCV que deben ser tomados en cuenta, pero con cautela dado que se requiere de otros estudios para generalizar las conclusiones.

De manera adicional a las mesas, ponencias y reuniones con el experto, se sucedieron, como el día anterior, los simposium financiados por la industria farmacéutica. Dos de ellos: "Personalizando el manejo de la DM" y "Nuevas fronteras para el tratamiento del riesgo cardiovascular residual", amenizaron el almuerzo de algunos congresistas y otros dos: "Plumas inteligentes" e "iSGLT-2", cerraron la jornada.

El viernes fue el día de clausura, dedicada a la monitorización de la glucosa y tecnologías aplicadas a la diabetes. La sesión "Monitorización de la glucémica capilar vs. monitorización continua de glucosa (MCG) en PCDM2" contó con la ponente Dra. Cintia González, que hizo referencia a las autorizaciones del Ministerio de Sanidad para financiar estos dispositivos en PCDM; aunque su desarrollo y venta comenzó mucho antes, no fue hasta 2014 cuando se generalizó el uso de los sistemas flash de glucosa. No obstante, las PCDM tuvieron que esperar a 2018 para recibir financiación por su uso, aunque no fue universal: solo para PCDM1 de entre 4-17 años en tratamiento intensivo con insulina (necesidad de varias dosis de insulina diarias) y que precisaran > 6 punciones capilares diarias para asegurar un buen control. Las PCDM1 > 18 años tuvieron que esperar a 2019 para recibir esta financiación, y ya en noviembre de 2020 aquellas con otros tipos de DM que no son DM1 o DM2. Ha sido en abril de 2022 cuando se ha abierto la financiación para PCDM2 bajo los mismos criterios que para las PCDM1, aunque su implementación no se concretará en todo el territorio nacional hasta diciembre de 2024, por lo que podemos decir que hay un acceso desigual de la población en función de la comunidad autónoma en la que se resida (por ejemplo, la Comunidad de Murcia cuenta ya con su implantación, mientras que otras no, como es el caso de Castilla y León).

Algunos estudios apoyan el uso de la monitorización continua de glucosa (MCG) en PCDM2. El trabajo realizado por Yaron *et al.* concluyó que la monitorización flash de la glucosa (MFG) tiende a mejorar la satisfacción en las PCDM2 con múltiples dosis de insulina, así como el control glucémico, sin aumentar las hipoglucemias[13]. El estudio REFER es un conjunto de tres estudios paralelos, retrospectivos y no intervencionistas realizados en centros de Francia, Austria y Alemania; en él se analizó si la MFG mejoraba la HbA1c en PCDM2 después de 3-6 meses de uso. Se observó una mejora significativa del parámetro bioquímico del 0,9 %[14]. El estudio liderado por Vigersky *et al.* evaluó durante un periodo de 12 semanas si la MCG en tiempo real (RT-CGM, en inglés) tenía efectos glucémicos beneficiosos a corto (12 semanas) y largo plazo (52 semanas) en PCDM2 con cualquier tratamiento hipoglucemiante (dieta y ejercicio, ADNI, insulina basal, excepto insulina prandial): concluyó en una mejora significativa a las 12 semanas que se mantuvo después de 40 semanas más en comparación con aquellos que usaron solo glucemias capilares[15]. Otros estudios realizados en PCDM2 no insulinizadas como el de Chen *et al.*[16] y Wada *et al.*[17] determinaron un mejor control glucémico en PCDM2 no insulinizadas cuando utilizan sistemas de MCG en comparación con quienes usan la determinación capilar de la glucemia. Además, si estos dispositivos se dejan de utilizar, esta mejoría se mantiene[17]. Finalmente, cabe referenciar el estudio IMMEDIATE de Aronson *et al.*[18] sobre la mejora de la calidad de vida y de la gestión en PCDM. Aquí el uso de sistemas de MCG mejoraría el control glucémico de quienes lo utilizan, reduciría las hipoglucemias, los ingresos por cualquier causa y las complicaciones agudas independientemente del tipo de DM que padezcan. Además, estos sistemas permitirán adaptar e individualizar el tratamiento de estas personas.

En cuanto a resultados sobre HbA1c y tiempo en rango (TIR, en inglés) en MCG aplicada a PCDM2, se mantuvo un interesante debate entre el Dr. José Escribano y la Dra. Elena García en relación a que la mayoría de los estudios de eficacia en el control glucémico en la diabetes se basan en el control de la primera variable y no en el segundo. La Dra. García defendió la postura del TIR, referenciando las premisas que un parámetro debe tener para monitorizar la enfermedad: ha de ser cuantificable, comprensible, relevante, modificable y fiable. La HbA1c podría decirse que no es del todo fiable, se modifica en determinadas situaciones como en la anemia o cuando cambia la vida media del hematíe (de hecho, si la vida media del hematíe se acorta, se glicosila menos y la hemoglobina de laboratorio será menor de lo habitual, mientras que si se alarga, será mayor). Por tanto, en personas con reticulocitos de vida media corta, podríamos infraestimar la exposición glucémica y la trataríamos menos intensivamente, pudiendo ser proclive a desarrollar más complicaciones. Por el contrario, si la vida media es mayor, podríamos sobreestimar la exposición glucémica, hacer tratamientos más intensivos e inducir hipoglucemias. En defensa de la HbA1c, el Dr. Escribano señaló que discrepancias entre HbA1c y glucemia basal plasmática revelarían hemoglobinopatías. Finalmente, se concluyó con la validez de ambas métricas. Por un lado, la HbA1c puede verse afectada por algunos factores no glucémicos, pero es útil para valorar el control glucémico a largo plazo y ha demostrado relacionarse con las complicaciones crónicas de la DM. Por otro lado, el TIR es un buen marcador de la glucemia que permite evaluar a corto plazo el control glucémico, siendo especialmente útil para la consulta y para la educación diabetológica. Por tanto, la MCG ha llegado a las PCDM2 para quedarse, a la espera de poder resolver pronto las diferencias a su acceso.

Sin embargo, toda esta tecnología no solo es útil en el paciente ambulatorio, sino que se están desarrollando protocolos para poder aplicarla en centros hospitalarios. Sobre ello se habló en la mesa de tecnología aplicada al manejo de la hiperglucemia en la hospitalización. Se aconsejó utilizar MCG en todas las PCDM, siempre que la situación clínica lo permita, priorizando a aquellas con alto riesgo de hipoglucemia o con enfermedades altamente contagiosas[19]. En ellas se aconseja que el rango objetivo se programe entre 110-180 mg/dl y que el tiempo bajo el rango (TBR) sea < 1 %. Hay que tener en cuenta que, si el paciente va a ser sometido a pruebas radiológicas como rayos X, tomografía axial computerizada (TAC), resonancia magnética (RMN) o tratamientos de radioterapia, la ficha técnica aconseja retirar el sensor e instalar posteriormente uno nuevo. En personas que vayan a ser sometidas a irradiación, los expertos aconsejan cubrirlo con delantal de plomo; respecto a la RNM, se aconseja retirar siempre, a excepción del implantable Eversense. Todavía se requieren de guías más precisas para validar la MCG en PCDM hospitalizadas. Por eso, y de momento, se recomiendan manejos híbridos basados en MCG y glucemia capilar para disminuir el riesgo de hiperglucemia e hipoglucemia hospitalaria.

En el apartado "Gestión en diabetes", el Dr. Francisco J. Pomares habló de PROMS (instrumentos de medida de resultados de salud comunicados por los propios pacientes que evalúan el efecto de las intervenciones de salud desde la perspectiva del usuario) y PREMS (instrumentos de medida de la experiencia de pacientes que valoran la percepción de su experiencia sobre la atención recibida). Hizo referencia al *International Consortium for Health Outcomes Measurements* (ICHOM)[20], una metodología que pretende determinar indicadores de resultados de salud para dar valor al usuario. Se utilizan para diferentes enfermedades entre las que se encuentra la DM. En este caso, mide aquellas cuestiones que más les importa a las PCDM, ayudando también a la toma de decisiones compartidas.

Dentro de las múltiples mesas y ponencias a lo largo del congreso, queremos hacer mención especial a la sección de **Educación diabetológica.**

María Cristina Porca Fernández, dietista-nutricionista del hospital de Ferrol, en un Encuentro con el experto, nos habló de las estrategias nutricionales para la reducción ponderal en la DM2. La primera pregunta que lanzó a los asistentes fue: *¿Por qué no funcionan las dietas? ¿Empleamos la metodología correcta?* Algunos pacientes no consiguen el objetivo, otros abandonan el tratamiento y otros recuperan el peso inicial. Para que esto no ocurra es fundamental cumplir dos premisas: escuchar al paciente para conocer su necesidad y, por otro lado, conseguir que no se aburra y abandone el plan nutricional.

Lo ideal sería trabajar la prevención de la obesidad y la DM2, pero por desgracia llegamos tarde en muchas ocasiones. Las guías clínicas afirman que la terapia nutricional es eficaz tanto en la prediabetes, en la DM1 y en la DM2 y deberíamos conseguir la pérdida de peso del 5 % en las personas que presentan sobrepeso u obesidad sin olvidar que el ejercicio es clave para mantener el peso. Siempre debe ser individualizando, según la patologías y gustos del paciente.

Cuando nos referimos a macronutrientes, las guías afirman que no existe un porcentaje ideal de macronutrientes en la alimentación, pero la bibliografía apunta a dietas concretas que sí han demostrado beneficio en disminuir el riesgo de DM2. En este sentido, tenemos la dieta mediterránea, la dieta DASH, la dieta vegetariana o la dieta baja en hidratos de carbono. Independientemente de cuál de ellas se emplee, debemos tener

en cuenta, sobre todo, la calidad de los alimentos consumidos. Se trata de comer alimentos saludables, no de poner el foco en los nutrientes. Existen varios índices que nos pueden ayudar a medir la calidad de los alimentos:

- *Índice de alimentación saludable* o *Healthy Eating Index* (HEI) es una variable que nos indica si el alimento cumple las recomendaciones dietéticas según las guías americanas que se actualizan cada cinco años.
- *Índice de alimentación saludable alternativa*: este índice, además de medir la calidad de los alimentos, nos sirve de medida para valorar si el paciente se adhiere a la dieta.
- La *puntuación DASH*.

La revisión de ensayos clínicos presentada durante la sesión no posiciona una dieta superior a otra. Pero quizá debemos tener en cuenta algunos puntos como:

- La dieta baja en hidratos de carbono (HC) presenta una limitación a la hora de ser valorada, ya que los estudios no definen claramente la cifra a partir de la cual la dieta se considera baja en HC, de manera que el rango considerado como "bajo" puede oscilar entre un 26 y un 45 %.
- Las dietas de muy bajo contenido calórico han demostrado, a las 8-12 semanas, una pérdida de peso superior comparadas con dietas de restricción energética.

La adherencia al patrón nutricional es fundamental y supone uno de los mayores retos; parece que las dietas bajas en hidratos de carbono son las que generan un mayor adherencia en el paciente.

La revisión reciente realizada por Freire R, *Scientific evidence of diets for weight loss*[21], afirma que el éxito para conseguir la pérdida de peso se basa en tres premisas:

- Conseguir una adherencia a la alimentación.
- Tener un balance energético negativo.
- Basar la alimentación en alimentos de buena calidad (frutas, legumbres, verduras, cereales, etc.).

El posicionamiento en abril del 2023 de la EASD concluye con premisas muy similares a las mencionadas: mantener patrones nutricionales de calidad para la pérdida de peso, debemos hacer un balance calórico negativo y ser capaces de generar adherencia en el paciente.

Por lo tanto, y a modo de conclusión de esta sesión, se subrayó la necesidad de elaborar un patrón nutricional conjunto con el paciente que indique cuándo voy a empezar, qué voy a hacer, cuándo y cómo comer diariamente, entendiendo que no hay un patrón de alimentación único. El recomendado será el que se adapte a las necesidades del paciente.

La educación terapéutica (ET) es parte estrella del tratamiento de la diabetes, por lo que no podía faltar una mesa redonda moderada por Carmen Yoldi y Gema Romero, enfermeras educadoras en diabetes. La mesa se centró en los retos actuales de la ET, dado que cada vez aparece más tecnología para el tratamiento y cuidado de la DM y debemos tener especial atención en cómo la implementamos. La doctora en psicología María Pacin comenzó con la presentación "Mejorando la empatía con el paciente" poniendo el foco en cómo se encuentran emocionalmente las personas con diabetes. La mayoría se encuentra frustrada, desmotivada, abrumada, enfadada y eso hace difícil integrar las recomendaciones. Además, para la adherencia a la ET, la persona debe adquirir un compromiso, pero en muchas ocasiones —por circunstancias antes mencionadas— se puede producir su abandono. Si la persona se siente juzgada, se sentirá culpable y ocultará información. Con la empatía seremos capaz de romper estas barreras, y para ello es básico crear un clima de confianza. Todo esto favorece que la persona no se desmotive y la podamos ayudar a seguir adelante.

Cada individuo aprende y procesa la información de manera diferente. Hay personas más analíticas o normativas, otras más secuenciales o progresivas, otras aprenden de una manera más holística e integral. Cada estilo de aprendizaje dependerá fisiológicamente de la predominancia cerebral que tenga cada persona. Por otro lado, debo pensar cómo soy yo como profesional, si antepongo mi necesidad a la necesidad del paciente. Si solo estoy pendiente del mensaje que quiero transmitir no podré escuchar y/o ponerme en el lugar de mi interlocutor. En la comunicación, el silencio por parte del profesional es esencial, con la finalidad de que la persona se pueda expresar libremente y podamos atender realmente su necesidad como sus profesionales de referencia. Entender al paciente no es compadecerse. Es acompañar, sostener, comprender, para que no se sienta juzgado.

Continuó la mesa de ET Silvia Rodríguez, enfermera educadora y nutricionista en el Hospital Universitario Mutua de Terrassa. Definió el concepto ET e insistió en que la persona tiene que adquirir competencias en diabetes. Para tratar de alcanzar este objetivo se hace imprescindible trabajar con programas estructurados. La ADA apunta que tanto la educación terapéutica grupal como la individual son adecuadas, aunque la combinación de ambas constituye la técnica más efectiva. Los métodos unidireccionales son útiles para campañas informativas, pero si quiero cambiar conducta debe ser bidireccional. Lo primero que debemos pensar es qué

objetivos debemos plantear con cada paciente y qué tipo de educación puede ser la más exitosa según las características de la persona. Cualquier tipo de intervención es válida, pero siempre tiene que haber participación por parte del paciente. Incluso aunque la intervención sea expositiva, para que funcione de verdad, el paciente debe colaborar; por ejemplo, si yo explico una técnica debo solicitar a la persona que la repita a continuación. No puedo dar por sentado que la persona ya sabe hacerlo solo por la explicación previa. Por otro lado, las herramientas digitales han supuesto un gran avance en la capacitación de la persona con diabetes y la monitorización de glucosa intersticial, que nos permite individualizar en los tratamientos, las redes sociales y aplicaciones, ampliar conocimientos. En este aspecto, los profesionales sanitarios debemos actuar de filtro de esta información y realizar prescripción digital a las personas con diabetes.

Como conclusiones de la presentación enfatiza la necesidad de trabajar con los programas estructurados en ET, consistentes en guardar silencios estratégicos y reforzar siempre lo aprendido con material educativo, ya que el 50 % de lo que decimos en la consulta se olvida.

La última ponente de la mesa, Ruth Gaspar, enfermera educadora y nutricionista del Hospital La Paz, nos habló de las particularidades de la educación terapéutica en las mujeres.

Las mujeres poseen un riesgo adicional de padecer diabetes y sus complicaciones. Por ejemplo, hay mujeres que presentan mucha dificultad para el control de su diabetes según el momento del ciclo menstrual en que se encuentren: esto supone un 65 % de las mujeres. Actualmente gracias a la monitorización de glucosa intersticial podemos identificar patrones y, a través de aplicaciones, podemos saber en qué momento del ciclo menstrual está la mujer. El cruzamiento de ambos datos podría ser muy útil para el reajuste del tratamiento, de manera que la integración de toda esta información se incorporaría en los programas de educación, como “Diabetes y ciclo menstrual”, del mismo modo que hablamos de diabetes y ejercicio físico.

¿Preguntamos, por ejemplo, si las mujeres tienen hipoglucemia el primer día de regla? Si así fuera, de diez mujeres con diabetes preguntadas, siete levantarían la mano. Sin embargo, cuando revisamos las causas de hipoglucemia esto no aparece recogido por ningún lado. Si nos referimos a diabetes y embarazo, el tema se hace más complejo porque no solo se trata del embarazo en sí, sino de toda la maternidad en su conjunto: preconcepción, embarazo, postparto y lactancia, sin olvidar el estrés que se deriva de cada proceso, incluida la adopción si fuera el caso. Por ello es necesario dar un apoyo emocional constante. Si hablamos de diabetes y menopausia, la base es el acompañamiento de la mujer e informar de todas las transformaciones que acontecen, como el posible cambio de la imagen corporal, el aumento de peso, así como una potencial depresión y/o ansiedad, secundarias a las alteraciones hormonales.

Por lo tanto, debemos adaptar los programas de cuidados específicos en DM a los cuidados de la mujer con DM en cada momento de su ciclo vital.

Como cierre de este congreso, tengamos en cuenta que se acercan nuevas perspectivas de terapias, cada vez las tendremos más próximas… quién sabe si ya aplicadas en nuestras consultas para el siguiente congreso de 2024: tratamientos de regeneración de células beta pancreáticas, tratamientos potentes para la obesidad en DM —nuevas perspectivas en educación diabetológica, tirzepatida, semaglutida a dosis más altas, asociaciones de análogos de la anilina y semaglutida, triagonista GLP1-GIP-Glucagón— insulinas semanales, ácidos grasos en el manejo del RCV, etc. El futuro ya está aquí.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wong V.W, Zelber-Sagi S, Cusi K, Carrieri P, Wright E, Crespo J, Lazarus J.V. Management of NAFLD in primary care settings. Liver Int. 2022;42:2377-2389.
2. Romero-Gómez M, Aller R, Ampuero J, et al. AEEH «Consensus about detection and referral of hidden prevalent liver diseases». Consenso AEEH «Consenso sobre métodos de detección y derivación de enfermedades hepáticas prevalentes ocultas». Gastroenterol Hepatol. 2023;46(3):236-247.
3. Genua I, Iruzubieta P, Rodríguez-Duque JC, Pérez A, Crespo J. NAFLD and type 2 diabetes: A practical guide for the joint management [published online ahead of print, 2022 Dec 27]. Gastroenterol Hepatol. 2022;S0210-5705(22)00311-9.
4. Del Prato S, LaSalle J, Matthaei S, Bailey CJ; Global Partnership for Effective Diabetes Management. Tailoring treatment to the individual in type 2 diabetes practical guidance from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. Int J Clin Pract. 2010 Feb;64(3):295-304.
5. Folz R, Laiteerapong N. The legacy effect in diabetes: are there long-term benefits? 2021 Diabetologia 64, 2131-2137.
6. Paul SK, Klein K, Thorsted BL, et al. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol 14,100 (2015).
7. Abdul-Ghani MA, Puckett C, Triplitt C, et al. Initial combination therapy with metformin, pioglitazone and exenatide is more effective than sequential add-on therapy in subjects with new-onset diabetes. Results from the Efficacy and Durability of Initial Combination Therapy for Type 2 Diabetes (EDICT): a randomized trial. Diabetes Obes Metab. 2015;17(3):268-275.
8. Matthews DR, Paldánius PM, Proot P, et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet. 2019;394(10208):1519-1529.
9. Mosenzon O, Del Prato S, Schechter M, Leiter LA, Ceriello A, DeFronzo RA, Raz I. From glucose lowering agents to disease/diabetes modifying drugs: a "SIMPLE" approach for the treatment of type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol. 2021 Apr 28;20(1):92.
10. Sattar N, Rawshani A, Franzén S, et al. Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations With Cardiovascular and Mortality Risks. Circulation. 2019;139(19):2228-2237.
11. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(6):580-591.
12. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2019;380(1):11-22.
13. Yaron M, Roitman E, Aharon-Hananel G, *et al*. Effect of Flash Glucose Monitoring Technology on Glycemic Control and Treatment Satisfaction in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2019;42(7):1178-1184.
14. Kröger J, Fasching P, Hanaire H. Three European Retrospective Real-World Chart Review Studies to Determine the Effectiveness of Flash Glucose Monitoring on HbA1c in Adults with Type 2 Diabetes. Diabetes Ther. 2020;11(1):279-291.
15. Vigersky RA, Fonda SJ, Chellappa M, Walker MS, Ehrhardt NM. Short- and long-term effects of real-time continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2012;35(1):32-38.
16. Maoyuan Ch, et al. Flash Glucose Monitoring Improves Glucose Control in People with Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Anti-diabetic Drug Medication. Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association vol. 129,12 (2021):857-863.
17. Wada E, Onoue T, Kobayashi T, et al. Flash glucose monitoring helps achieve better glycemic control than conventional self-monitoring of blood glucose in non-insulin-treated type 2 diabetes: a randomized controlled trial. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020;8(1):e001115.
18. Aronson R, Brown RE, Chu L, et al. IMpact of flash glucose Monitoring in pEople with type 2 Diabetes Inadequately controlled with non-insulin Antihyperglycaemic ThErapy (IMMEDIATE): A randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2023;25(4):1024-1031.
19. Pasquel FJ, Lansang MC, Dhatariya K, Umpierrez GE. Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021 Mar;9(3):174-188.
20. Nano J, Carinci F, Okunade O, et al. A standard set of person-centred outcomes for diabetes mellitus: results of an international and unified approach. Diabet Med. 2020;37(12):2009-2018.
21. Freire R. Scientific evidence of diets for weight loss: Different macronutrient composition, intermittent fasting, and popular diets. Nutrition. 2020 Jan;69:110549.