

## Abordaje holístico: la clave en el paciente con diabetes mellitus

Enrique Carretero Anibarro

Médico de familia del Centro de Salud Puente Genil 1, Puente Genil (Córdoba)

### RESUMEN

El principal motivo de mortalidad y morbilidad en los pacientes que padecen DM2 son las complicaciones asociadas. Los profesionales de medicina de familia estamos en una posición privilegiada para realizar un abordaje integral y lineal de nuestros pacientes con diabetes mellitus. Para prevenir la aparición de complicaciones podemos realizar una intervención multifactorial intensificada sobre los diferentes factores de riesgo cardiovascular. Y, además, con los iSGLT-2, como la dapagliflozina, podemos proteger a los pacientes de complicaciones como la patología cardiovascular, la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia renal.

**Palabras clave:** prevención, protección, iSGLT-2, dapagliflozina.

### LA DIABETES MELLITUS DESDE LA PERSPECTIVA DE LA ATENCIÓN PRIMARIA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha creado recientemente el Pacto Mundial por la Diabetes, en inglés *Global Diabetes Compact* (GDC), como una iniciativa mundial para mejorar la prevención y la atención de la diabetes mellitus, y para contribuir a los objetivos de reducir la mortalidad prematura debida a las enfermedades no transmisibles<sup>1</sup>. La visión de la GDC es reducir el riesgo de diabetes mellitus y garantizar que todas las personas diagnosticadas tengan acceso a una atención y un tratamiento de calidad que sean equitativos, integrales y asequibles. Su objetivo general es apoyar la aplicación de programas para la prevención y el control de la diabetes. Esto incluye la reducción de los factores de riesgo de la diabetes mellitus mediante políticas sanitarias multisectoriales basadas en la población y el fortalecimiento de la atención primaria para el diagnóstico y el tratamiento oportunos a los pacientes con diabetes mellitus<sup>1</sup>.

Lleva razón la OMS con esta estrategia porque los profesionales de medicina de familia estamos en una posición privilegiada para realizar un abordaje holístico y lineal de nuestros pacientes gracias a la accesibilidad, proximidad y continuidad asistencial inherente al trabajo en atención primaria. Este abordaje es un *continuum* que acompaña al paciente en sus diferentes momentos vitales<sup>2</sup>. Como en muchas otras enfermedades, la

evolución natural de la diabetes mellitus (DM) se desarrolla en diferentes fases, desde la exposición al factor desencadenante, la instauración de la enfermedad hasta las fases más avanzadas donde aparecen las complicaciones<sup>2</sup>.

### NO SOLO TRATAR, SOBRE TODO PREVENIR

#### Podemos empezar con la prevención de los factores de riesgo cardiovascular

Los factores de riesgo son la primera etapa donde podemos intervenir. En el caso concreto de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), disponemos de las evidencias aportadas en el estudio STENO-2 que avalan la intervención multifactorial intensificada sobre los diferentes factores de riesgo cardiovascular<sup>3</sup>. En el estudio STENO-2, se comparó el tratamiento multifactorial convencional de los pacientes con DM2 y microalbuminuria con la intervención multifactorial intensificada dirigida a factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) modificables a través de la intervención farmacológica individualizada y sobre el estilo de vida<sup>3,4</sup>. El resultado obtenido concluyó que el control intensivo multifactorial de

la glucemia, la tensión arterial y los lípidos en pacientes con DM2 evolucionada aumentó la esperanza de vida, se redujeron los eventos cardiovasculares (EvCV) y los eventos microvasculares en torno al 50 % en el grupo intervención y se constató una ganancia de vida media de 7,9 años, debido fundamentalmente a la reducción o demora en la aparición de los EvCV<sup>5</sup>.

Los resultados de STENO-2 son concluyentes y refuerzan el mensaje que la OMS intenta transmitir con el GDC recomendando realizar una intervención multifactorial sobre los FRCV a través de una intervención farmacológica adecuada<sup>6,7</sup>.

En lo que respecta a los FRCV, actualmente los fármacos que han aportado mayor beneficio son los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (iSGLT-2) que, además de facilitar el control glucémico, han demostrado reducciones significativas de peso, mejoran la función renal y reducen la tensión arterial de forma moderada<sup>8</sup>.

Otro grupo de fármacos que han demostrado reducir peso significativamente y aportan beneficio renal son los agonistas del receptor GLP-1 (arGLP-1).

### **De qué mueren los pacientes con DM2: las complicaciones**

El principal motivo de mortalidad y morbilidad en los pacientes que padecen DM2 son las complicaciones asociadas, entre ellas, destaca la enfermedad cardiovascular<sup>9</sup>. Además, la DM supone la causa más frecuente de algunas de estas complicaciones, como la enfermedad renal.

Siguiendo el hilo del plan elaborado por la OMS, los profesionales sanitarios de atención primaria debemos focalizar nuestros esfuerzos en las patologías asociadas a la DM2 que empeoran su pronóstico. Más aun, sería interesante adelantarnos a la aparición de estas complicaciones, identificando de forma temprana el deterioro de determinadas funciones o los posibles factores de riesgo que precipiten el debut de estas patologías<sup>10</sup>.

De igual forma que cuando se retrasa el adecuado control glucémico se habla de las perniciosas consecuencias del efecto legado metabólico, en el caso de las complicaciones, ralentizar su abordaje temprano podrá significar un empeoramiento irremediable de las expectativas y la calidad de vida de nuestros pacientes<sup>10,11</sup>.

Determinadas comorbilidades son más relevantes por ser más prevalentes o por presentar peor pronóstico. Debemos centrar nuestros esfuerzos en estas comorbilidades. De las patologías que merecen un manejo más minucioso por su elevada prevalencia o mal pronóstico destacaría tres: la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia renal<sup>12</sup>.

### **¿Podemos proteger al paciente de estas complicaciones?**

No podemos dejar pasar la oportunidad de evitar y/o prevenir las complicaciones asociadas a la DM2.

Somos conscientes de la alta prevalencia de las comorbilidades asociadas a la DM2 por ello estamos obligados a buscar su existencia en estos pacientes. Tenemos que buscar, detectar, cribar, de forma periódica la existencia de comorbilidades a todos nuestros pacientes con DM2. Esta es una de las labores fundamentales a realizar en atención primaria<sup>13</sup>.

Cribar estas complicaciones es una prioridad en el manejo actual del paciente con DM2. Conocer todas las circunstancias que rodean a la persona nos permitirá realizar un abordaje global del individuo. La visión holística del paciente con DM2 engloba todos los aspectos de la persona, indudablemente las cuestiones estrictamente sanitarias, pero también aspectos sociales, económicos y culturales<sup>13</sup>.

Los sanitarios no podemos ser sujetos pasivos en la atención sanitaria, no podemos esperar a que surjan los problemas. Detectar que un paciente con DM2 presenta riesgo cardiovascular a raíz de que ha sufrido un evento cardiovascular es un fracaso sanitario cuando disponemos de herramientas que nos permiten adelantarnos al posible daño causado por ese evento cardiovascular<sup>14</sup>. De la misma forma, probablemente se puede prevenir la diálisis en el paciente que empieza a presentar cierto deterioro de su función renal.

Los iSGLT-2 son el grupo terapéutico que aporta más datos positivos en la prevención de las tres complicaciones que hemos considerado más relevantes:

- Han demostrado protección cardiovascular en pacientes que, aunque aún no han sufrido un EvCV, presentan alto riesgo cardiovascular<sup>15</sup>.
- Están revolucionando el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC). Algunos iSGLT-2 como la dapagliflozina, han aportado evidencia científica de su utilidad independientemente de la fracción de eyección del paciente con IC, e incluso, ya se pueden prescribir en pacientes con ICFe sin DM2. Utilizar iSGLT-2 en pacientes con IC independientemente de la fracción de eyección evidencia que podemos evitar la progresión de IC<sup>16,17</sup>.
- Está demostrado que el tratamiento en estadios tempranos con iSGLT-2 ha reducido el deterioro de la función renal crónica<sup>18</sup>. Las indicaciones en función del FGe están siendo modificadas en los últimos tiempos y conviene revisarlas de forma periódica. El grado de función renal puede influir en la eficacia de los iSGLT-2 respecto al control glucémico, pero conviene recordar que los beneficios cardiovasculares y renales persisten incluso en deterioros renales importantes,

por lo que es fundamental mantener el tratamiento con iSGLT-2 incluso en FGe bajos<sup>18</sup>.

### UNA PRIORIDAD EN EL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS Y COMPLICACIONES: LA PROTECCIÓN

Individualizar y/o personalizar los tratamientos de la DM es la clave para disminuir las complicaciones e incrementar la calidad de vida de los pacientes<sup>19</sup>. De hecho, desde hace años las guías de práctica clínica nos recomiendan que los objetivos de control glucémico han de ser adecuados a las características basales de cada paciente<sup>19</sup>. Y este mensaje también se ha hecho extensible a las complicaciones. A la hora de afrontar la elección del fármaco más adecuado para nuestros pacientes en nuestro árbol de decisiones, debemos contemplar que la presencia de una u otra comorbilidad nos dirigirá preferentemente a una terapia concreta<sup>19,20</sup>.

Las decisiones terapéuticas han de basarse inicialmente en los condicionantes clínicos predominantes y, posteriormente, en el grado de control glucémico. Así se propuso en el documento de consenso de la American Diabetes Association (ADA)/ European Association for the Study of Diabetes (EASD) y en la última actualización del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS<sup>21,22</sup>.

Estas guías aconsejan que el primer aspecto a valorar al decidir un tratamiento es considerar si el paciente presenta enfermedad cardiovascular o riesgo cardiovascular alto, en tal caso, se recomienda añadir un antidiabético que haya demostrado disminución de eventos cardiovasculares; se recomienda un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) o un agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1)<sup>21,22</sup>.

En el algoritmo de tratamiento de la insuficiencia cardíaca en el paciente con DM2 de la redGDPS recientemente publicado, se expresa que todos los pacientes con insuficiencia cardíaca han demostrado mejoría pronóstica y de calidad de vida con los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 (iSGLT-2) y este grupo terapéutico son los fármacos de elección junto a la metformina en las personas con DM2 e IC<sup>23</sup>.

En cuanto a la insuficiencia renal, los iSGLT-2 han demostrado frenar la progresión de la ERC y, por este motivo, son un tratamiento esencial en los pacientes con DM2 y ERC. La guía KDIGO 2022 aconseja como tratamiento de primera línea en el paciente con DM2 y ERC, la metformina y los iSGLT-2<sup>24</sup>.

En el caso concreto de la dapagliflozina en los pacientes con enfermedad renal crónica, independientemente de la presencia

o ausencia de DM2, permite una disminución sostenida de la FGe, de al menos el 50 %, y también presenta beneficios reduciendo la enfermedad renal terminal, o muerte por causas renales o cardiovasculares<sup>24,25</sup>.

### COMO RESUMEN ¿QUÉ PODEMOS HACER?

Es fundamental realizar un abordaje holístico del paciente con DM2 que incluya el efecto hipoglucemiante y contemple los FRCV y las complicaciones.

Afortunadamente disponemos de un arsenal terapéutico que nos permite alcanzar la individualización y/o personalización de los tratamientos farmacológicos. En este arsenal destacan varios grupos terapéuticos, como los iSGLT-2, que presentan claros beneficios que van más allá del control glucémico y mejoran de forma significativa las expectativas de vida del paciente con DM2.

Dentro de este grupo terapéutico, no todas las moléculas han demostrado en estudios científicos presentar los mismos beneficios: a la hora de decantarse por un fármaco es clave utilizar los que han aportado una eficacia contrastada.

- En los pacientes en riesgo, como los pacientes que presentan FRCV, algunos iSGLT-2 con demostrada eficacia en la prevención cardiovascular, renal y facilitan el control de algunos de los FRCV (tensión arterial, peso).
- Es clave conocer las comorbilidades asociadas a la DM2 y detectarlas usando las herramientas de las que disponemos. Para ello debemos realizar periódicamente un cribado sistemático de las complicaciones siendo capaz de aportar beneficio renal al mejorar parámetros renales.
- Las últimas novedades nos indican que algunos iSGLT-2, como la dapagliflozina, pueden utilizarse en filtrados glomerulares muy bajos, siendo capaces de mejorar los parámetros renales, aportan beneficio renal. Este fármaco también ofrece protección cardiovascular en las pacientes que todavía no han sufrido un EvCV.

No podemos retrasar los beneficiosos efectos que los iSGLT-2 aportan, si tratamos de forma temprana e intensiva a los pacientes con DM2 reduciremos la mortalidad, la morbilidad, mejoraremos su esperanza de vida y su calidad de vida.

Si con los iSGLT-2 somos capaces de mejorar los FRCV, prevenir las complicaciones y, cuando estas complicaciones se hayan instaurado, mejorar su pronóstico, solo puede significar una cosa: cuanto antes apliquemos estas terapias mejor para el paciente.

### BIBLIOGRAFÍA

1. <https://www.who.int/initiatives/the-who-global-diabetes-compact>. Acceso 18 abril 2022.
2. Cos FX, Gómez-Huelgas R, Gómez-Peralta F. Are There Different Viewpoints About the Management of Type 2 Diabetes Mellitus and Comorbidities? A Multidisciplinary Spanish Qualitative Research. *Diabetes Ther*. 2022 Jan;13(1):189-203. doi: 10.1007/s13300-021-01188-7. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34927212; PMCID: PMC8776935.
3. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617-22.
4. Lanchin JM, Orchard TJ, Nathan DM. DCCT/EDIC Research. Updated on cardiovascular outcomes at 30 years of the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* 2014;37:39-43.
5. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589.
6. Villa R, Tranche S, Marín R, Prieto M, Hevia E; Grupo Oviedo de Hipertensión. La presión de pulso como marcador de riesgo cardiovascular en población anciana. *Aten Primaria* 2002;30(6):374-380.
7. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB. Relation of smoking with total mortality and cardiovascular events among patients with diabetes mellitus. A meta-analysis and systematic review. *Circulation* 2015;132:1795-1804.
8. Wilding JPH, Evans M, Fernando K, Gorriz JL, Cebrián A, Diggle J, Hicks D, James J, Newland-Jones P, Ali A, Bain S, Da Porto A, Patel D, Viljoen A, Wheeler DC, Del Prato S. The Place and Value of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Evolving Treatment Paradigm for Type 2 Diabetes Mellitus: A Narrative Review. *Diabetes Ther*. 2022 Mar 20:1-26. doi: 10.1007/s13300-022-01228-w. Epub ahead of print. PMID: 35307801; PMCID: PMC8934539.
9. Dilworth L, Facey A, Omoruyi F. Diabetes Mellitus and Its Metabolic Complications: The Role of Adipose Tissues. *Int J Mol Sci* 2021;22:7644.
10. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(6):580-591. doi: 10.1056/nejmoa0706245.
11. Hussain S, Chowdhury TA. The Impact of Comorbidities on the Pharmacological Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs*. 2019 Feb;79(3):231-242. doi: 10.1007/s40265-019-1061-4. PMID: 30742277.
12. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003 Jan 30; 348(5):383-93.
13. Ohsugi M, Eiki JI, Iglay K, Tetsuka J, Tokita S, Ueki K. Comorbidities and complications in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: Retrospective analyses of J-DREAMS, an advanced electronic medical records database. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Aug;178:108845. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108845. Epub 2021 Apr 30. PMID: 33933501.
14. Feng Y, Fang Y, Wang Y, Hao Y. Acupoint Therapy on Diabetes Mellitus and Its Common Chronic Complications: A Review of Its Mechanisms. *Biomed Res Int*. 2018 Oct 22;2018:3128378. doi: 10.1155/2018/3128378. PMID: 30426006; PMCID: PMC6217896.
15. Wiviott S, Raz I, Bonaca M, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al.; DECLARE-TIMI 58 investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
16. McMurray J, Solomon S, Inzucchi S, Køber L, Kosiborod M, Martínez F, 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.
17. Nassif M, Windsor S, Borlaug B, Kitzman D, Shah S, Tang F, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med* 2021;27:1954-1960.
18. 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.
19. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, Green J, Huang E, Isaacs D, Kahan S, Leon J, Lyons SK, Peters AL, Prahalad P, Reusch JEB, Young-Hyman D. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S83-S96. doi: 10.2337/dc22-S006. PMID: 34964868.
20. Seidu S, Cos X, Brunton S, Harris SB, Jansson SPO, Mata-Cases M, Neijens AMJ, Topsever P, Khunti K. A disease state approach to the pharmacological management of Type 2 diabetes in primary care: A position statement by Primary Care Diabetes Europe. *Prim Care Diabetes* 2021 Feb;15(1):31-51. doi: 10.1016/j.pcd.2020.05.004. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32532635.
21. American Diabetes Association. Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S144-S174.
22. Mata Cases M, Artola Menéndez S, Díez Espino J, Ezkurra Loiola P, Franch Nadal J, García Soidán 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):47-54.
23. Adán Gil FM, Carretero-Anibarro E, Pardo Franco JL, Cebrián-Cuenca AM, Franch-Nadal J, Torres Baile JL, Barrot de la Puente J, Ruiz Quintero MA. La insuficiencia cardíaca en el paciente con diabetes mellitus tipo 2. *Diabetes Práctica* 2021;12(Supl Extr 4):1-43. doi: 10.26322/2013.7923.1505400.602.03.
24. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2020 Oct;98(4S):S1-S115. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.019. PMID: 32998798.
25. Martínez Martínez-Castelao A, Soler MJ, Navarro-González JF, Górriz JL. Will the new molecules be effective in renal and cardiovascular protection in diabetes mellitus and diabetic kidney disease? *Nefrología (Engl Ed)*. 2019 Jan-Feb;39(1):3-10. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2018.05.011. Epub 2018 Oct 2. PMID: 30290959.



