

Un cambio de paradigma: la prevención en el paciente con diabetes

Enrique Carretero Anibarro

Médico de familia. Centro de Salud Herrera, Sevilla. Miembro de la Fundación redGDPS

Un **cambio de paradigma** es un cambio en los supuestos básicos de la ciencia (Thomas Kuhn)¹.

En este número especial de la revista *Diabetes Práctica* hemos podido repasar con diferentes expertos la prevención de algunas comorbilidades relacionadas con la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). No son todas, pero sí quizá las más relevantes. Cuando se reunió el Comité Editorial para elaborar este número, hubo compañeros que acertadamente sugirieron resaltar el papel de otras comorbilidades menos conocidas como son la depresión, la demencia e incluso la sexualidad del paciente con DM2. Pero, lógicamente, no hay espacio para explicar adecuadamente todas las numerosas comorbilidades relacionadas con esta patología. Sirvan estas líneas para recordar que se debe valorar al paciente con diabetes mellitus (DM) con una visión global.

Sí sería interesante resaltar que dentro de las comorbilidades que hemos estado repasando existen tres que por su trascendencia clínica tienen un mayor peso en el pronóstico de los pacientes con DM2 y, por ello, la prevención de estas desempeña un papel más relevante. Estas comorbilidades son la **enfermedad cardiovascular (ECV)**, la **insuficiencia cardíaca (IC)** y la **enfermedad renal diabética (ERD)**.

En los últimos tiempos se han ido ampliando las posibilidades terapéuticas en el tratamiento del paciente con DM2. Ahora disponemos de grupos farmacológicos que no solo realizan un mejor control de la glucemia, sino que además nos aportan efectos beneficiosos en otros aspectos, mejorando el pronóstico y, de esta forma, la salud de las personas con DM2.

En este momento tenemos a nuestro alcance fármacos que **nos ayudan en el control y prevención de algunas comorbilidades asociadas a la DM2**. Utilizándolos apropiadamente podemos mejorar el manejo de estas graves comorbilidades que empeoran la morbilidad y mortalidad del

paciente con DM2. Buenos ejemplos de estos grupos terapéuticos son los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón (arGLP1) y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2).

Es indudable que realizar una labor de prevención o tratamiento precoz en estadios tempranos en la DM2 es de mayor utilidad que el manejo de pacientes más deteriorados con complicaciones. En el sistema público de salud es habitual que los pacientes con DM2 en los estadios previos o iniciales sean atendidos por los sanitarios de Atención Primaria y, cuando la enfermedad progresa a estadios más evolucionados, acaben siendo valorados por otras especialidades. **Los profesionales de Atención Primaria estamos actualmente perfectamente cualificados para realizar el papel de la prevención; de hecho, nadie duda de que el ámbito donde mejor puede realizarse la prevención de la DM2 y de sus complicaciones es la Atención Primaria.**

LAS COMORBILIDADES

La importancia del abordaje cardiovascular en el paciente con DM2 radica en que **la ECV es la causa más frecuente de muerte en la DM** y es causa prevenible de mortalidad.

Si ya de por sí la DM es un factor de riesgo cardiovascular para estos pacientes, es fundamental tener la certeza de que los fármacos hipoglucemiantes no aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares (EvCV). A raíz de la detección del posible aumento del riesgo cardiovascular de un fármaco antidiabético en el año 2008, a instancias de las agencias reguladoras internacionales, se han venido realizando en los últimos años numerosos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con el fin de demostrar la seguridad cardiovascular de los nuevos fármacos que se utilizan para el control glucémico de los individuos con DM2.

Al estudiar los resultados de estos ECA de seguridad cardiovascular, algunos inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 han demostrado presentar efectos neutros respecto a los EvCV, lo que nos aporta tranquilidad en su manejo.

Otras moléculas del grupo de los arGLP1 (liraglutida, albiglutida, semaglutida y dulaglutida) y tres del grupo de los iSGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina) han ido más allá y no solo han demostrado seguridad, sino que también nos han aportado evidencia científica de que **pueden prevenir los EvCV**.

Desde el año 2015 los iSGLT2 llevan demostrando en varios ECA (EMPA-REG OUTCOME², CANVAS³ y DECLARE⁴) y también en estudios de vida real que proporcionan protección cardiovascular. Los diseños de los estudios no siempre han sido idénticos: el tamaño de la muestra, las características de la población elegida, el seguimiento medio del estudio o los objetivos primarios no han sido similares; sobre todo, ha diferido la proporción de pacientes con EvCV o pacientes sin EvCV pero con factores de riesgo cardiovascular, es decir, prevención secundaria o primaria⁵.

En los estudios CANVAS y DECLARE realizados con iSGLT2 (canagliflozina y dapagliflozina), se han contemplado muestras poblacionales conformadas con un alto porcentaje de pacientes que no presentaban antecedentes de EvCV, esto es, prevención primaria. Con lo cual, podemos decir que se trata de **una población con riesgo cardiovascular alto donde, con el manejo de estas moléculas, estamos previniendo la aparición de EvCV**.

La importancia de la segunda comorbilidad que se debe destacar (**la IC**) reside en que hasta un 50 % de los pacientes con DM2 pueden padecerla, aunque probablemente esté infradiagnosticada, y eso que supone una de las grandes causas de mortalidad y morbilidad.

Los ECA realizados con los tres iSGLT2 comercializados señalan una **reducción en los ingresos hospitalarios por IC**, lo que sugiere que los beneficios observados pueden ser un efecto de clase aplicable a una amplia población de pacientes con DM2, si bien es cierto que el único ECA que considera como objetivo primario la hospitalización por IC junto con la mortalidad cardiovascular es DECLARE.

Pero hemos ido avanzando en el conocimiento sobre este campo. Kato et al. evaluaron por primera vez el impacto de los iSGLT2 sobre la fracción de eyección ventricular y encontraron que la dapagliflozina reduce la IC independientemente de la fracción de eyección basal y, lo que es más relevante, reduce

la muerte cardiovascular y la mortalidad por todas las causas en pacientes con fracción de eyección reducida⁶.

En un metanálisis publicado por Hussein et al. (de la Universidad y el Centro de Diabetes de Leicester) donde comparan la eficacia y seguridad cardiovascular de los iSGLT2 y arGLP1, se indica que los iSGLT2 condujeron a una mayor reducción de ingresos hospitalarios por IC en comparación con los arGLP1 y placebo⁷.

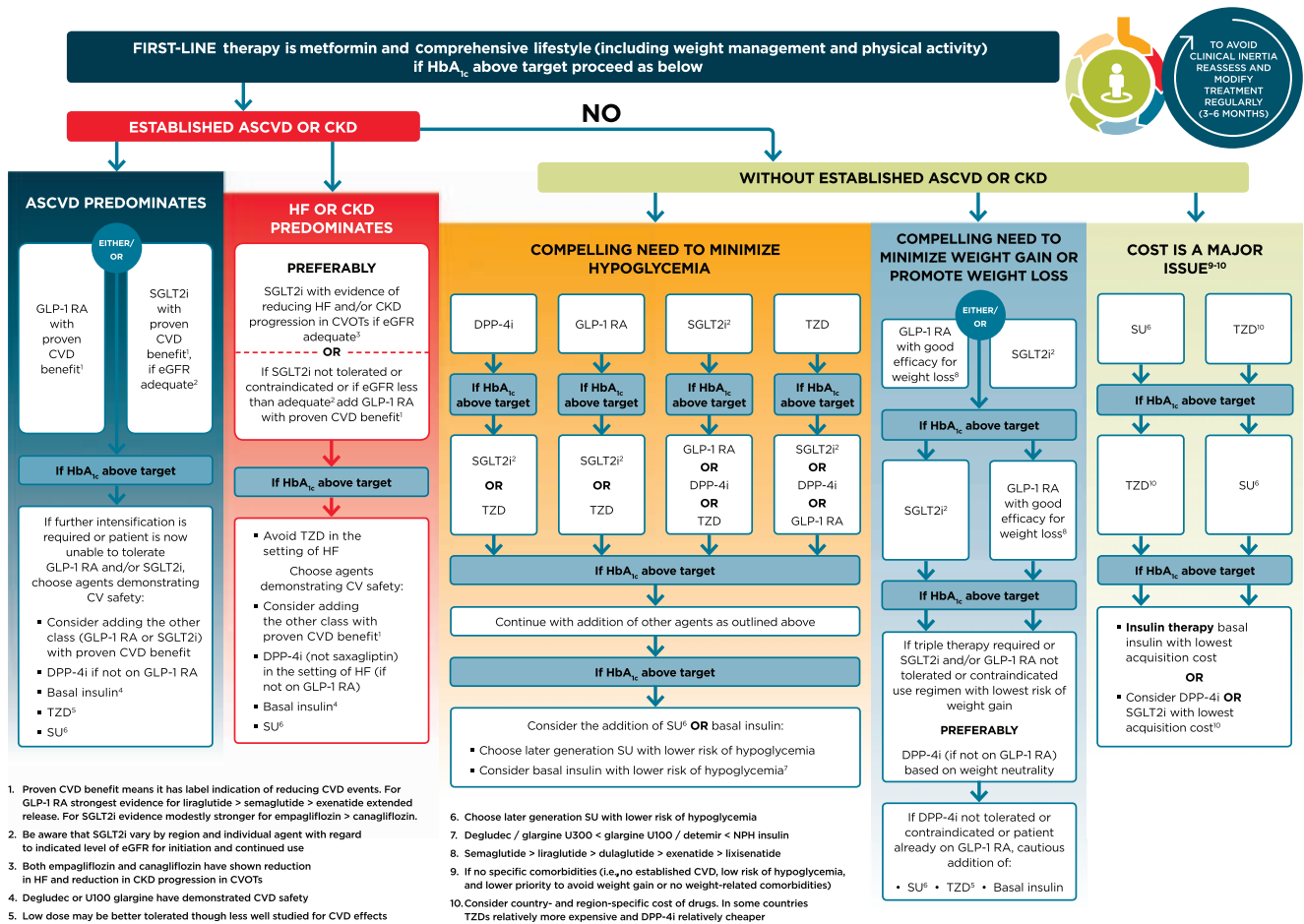
Cada vez está más asentado el relevante papel que los iSGLT2 desempeñan en la IC; de hecho, el reciente algoritmo de la American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD) (figura 1) en el caso **de los pacientes con EvCV con riesgo alto de IC o en los que esta coexiste, recomienda preferentemente iSGLT2**. Si estos no son tolerados, están contraindicados o la función renal no lo permite, se pasaría a valorar el uso de arGLP1⁸.

La última de las comorbilidades donde estamos encontrando evidencia científica en su prevención es la ERD. La DM2 es la principal causa de enfermedad renal crónica en todo el mundo; además, es pertinente recordar que en España la principal causa de los estadios más deteriorados de la enfermedad renal como son la diálisis, el trasplante y la muerte renal es precisamente la DM, lo que nos lleva a presuponer que si conseguimos prevenir, postergar o retardar el deterioro de la función renal del paciente con DM2 estamos implementando la supervivencia y calidad de vida de nuestros pacientes.

Y este aspecto es de importancia capital, porque hasta ahora disponíamos de muy pocas herramientas que nos ayudasen a prevenir el desarrollo o empeoramiento de la insuficiencia renal en el paciente con DM2. Hasta hace poco el enfoque estándar para retardar la aparición de la ERD y estabilizar la función renal había sido el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El control estricto de la glucemia y de la presión arterial ralentiza, pero no previene el inicio de la ERD. En definitiva, no disponíamos en el arsenal terapéutico de medicamentos que mejorasen el pronóstico renal de estos pacientes e irremisiblemente muchos acababan padeciendo muy graves e invalidantes complicaciones.

Afortunadamente, a fecha de hoy disponemos de contrastada evidencia científica sobre la eficacia de los iSGLT2 en el **retraso de la progresión de la enfermedad renal**. Toyama et al. han publicado recientemente un metanálisis donde los iSGLT2 reducen el riesgo de resultados cardiovasculares y renales en pacientes con DM2⁹.

Figura 1. Consenso sobre el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD)



Adaptado de Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2018;61(12):2461-98.

Además, aunque en los tres ECA realizados con iSGLT2 el compuesto renal era un objetivo secundario, todos han demostrado ser eficaces renalmente. Pero existen matices. De igual forma que ya hemos explicado en el aspecto cardiovascular, en el renal la proporción de pacientes con filtrado glomerular superior a 90 ml/min/1,73 m² (filtrado glomerular considerado normal por la guía KDIGO¹⁰ [tabla 1]) no era similar en estos ECA: en EMPA-REG OUTCOME era del 22 % y en CANVAS era del 25 %, mientras que en DECLARE la proporción de pacientes sin enfermedad renal establecida era del 48 %; es decir, pacientes en prevención.

También moléculas del grupo arGLP1 han demostrado aportar beneficios renales; ejemplo de ello son el estudio REWIND realizado con dulaglutida, el estudio LEADER con liraglutida y el estudio SUSTAIN con semaglutida, donde se evidenció una reducción en la incidencia o empeoramiento de la nefropatía.

En la tesitura de cómo tratamos a los pacientes con ERD, en el algoritmo de la ADA/EASD (figura 1) se recomienda utilizar preferentemente iSGLT2, siempre y cuando la función renal este preservada; si no, la alternativa son los arGLP1.

Una declaración de consenso de los grupos de trabajo European Renal and Cardiovascular Medicine y DIABESITY refrenda el posicionamiento de este algoritmo¹¹.

EL ABORDAJE GLOBAL DEL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Estos datos respaldan las últimas tendencias terapéuticas, las cuales nos sugieren tratar a nuestros pacientes con DM2 no solo fijándonos objetivos de control glucémico, sino contemplando también una evaluación médica integral.

Tabla 1. Guías internacionales del consorcio KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) sobre la enfermedad renal crónica

KDIGO 2012 Filtrado glomerular Categorías, descripción y rango (ml/min/1,73 m ²)			Albuminuria		
			Categorías, descripción y rangos		
			A1	A2	A3
			Normal o ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
			<30 mg/g ^a	30-300 mg/g ^a	>300 mg/g ^a
G1	Normal o elevado	≥90			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	<15			

^a La albuminuria se expresa como cociente albumina/creatinina.

Gorostidi M, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. Nefrología 2014;34(3):302-16.

Esta clara apuesta por el **enfoque global** del paciente se ha visto reflejada en el consenso de la ADA/EASD (figura 1). En el árbol de decisiones justo tras la terapia con metformina se nos sugiere que valoremos determinadas comorbilidades. Empieza a desempeñar un papel relevante el hecho de que el paciente padezca un EvCV o una enfermedad renal crónica; de hecho, estas comorbilidades van a determinar que nos decantemos por una opción terapéutica u otra. Tras ellas se contempla la IC, el riesgo de hipoglucemia, el peso y, finalmente, el coste económico.

Zelniker et al. han publicado, previo al REWIND, un metanálisis donde comparaban los ECA realizados hasta la fecha con arGLP1 e iSGLT2. Ambos grupos terapéuticos reducen los EvCV en un grado similar en pacientes con ECV establecida, pero los iSGLT2 presentan un efecto más marcado en la prevención de la hospitalización por IC y la progresión de la ERD¹².

Con estos datos podemos calcular que, **actualmente, el grupo terapéutico que nos aporta mejor evidencia sobre la prevención de esta tríada (ECV, IC y ERD) son los iSGLT2.**

EL PACIENTE

Independientemente de cuál sea la perspectiva del profesional, atención primaria u hospitalaria, **el paciente** es el eje central alrededor del que trabajamos todos los sanitarios. Por ello debemos (desde un abordaje global) adecuarnos a las características de la persona, teniendo en cuenta tanto los aspectos psicosociales como los estilos de vida y las comorbilidades. Es fundamental facilitar al paciente el cumpli-

miento del tratamiento y mejorar el control del máximo número posible de comorbilidades. Desde luego, el principal beneficiado de un tratamiento adecuado es el paciente.

A raíz de los favorables resultados obtenidos en los estudios ya mencionados, podemos empezar a plantearnos no solo que podemos tratar mejor a los pacientes con DM2 y comorbilidades, sino que además ya tenemos a nuestro alcance datos favorables que nos animan a adelantarnos a la aparición de esas comorbilidades. Si ya es interesante prevenir nuevos EvCV en pacientes con ECV establecida, cuánto más interesante resulta prevenir estos EvCV antes de su aparición. Es decir, **podemos tratar a nuestros pacientes con DM2 con fármacos que los protejan de futuras complicaciones y, por lo tanto, evitar la aparición de estas complicaciones: PREVENIR.**

Es posible prevenir que esta persona con DM2 sufra un EvCV, es posible prevenir un ingreso hospitalario por IC y es posible prevenir (o al menos retrasar) la aparición de insuficiencia renal diabética.

Es un **CAMBIO DE PARADIGMA** en el enfoque del paciente con DM2. Lo ideal no es tratar a pacientes evolucionados con múltiples y graves comorbilidades, sino la prevención evitando estas complicaciones, y ahora podemos. Estas moléculas ya han sido científicamente contrastadas y están a disposición de nuestros pacientes.

Podemos hacer mucho por estos pacientes y lo podemos hacer pronto. En la prevención es difícil establecer tiempos, pero la lógica dice que **cuanto antes mejor.**

BIBLIOGRAFÍA

1. Kuhn T. La estructura de las revoluciones científicas. México, DF: Fondo de Cultura Económica; 2006.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
3. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
4. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation* 2018;137:323-34.
5. Gippini A, Prado A. Studies with molecules within the same class, but with different designs yield different results. EMPA-REG, CANVAS and DECLARE. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2019. [Epub ahead of print.]
6. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, Zelniker TA, Cahn A, Furtado RHM, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;139:2528-36.
7. Hussein H, Zaccardi F, Khunti K, Seidu S, Davies MJ, Gray LJ. Cardiovascular efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review and network meta-analysis. *Diabet Med* 2019;36:444-452.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl 1).
9. Toyama T, Neuen BL, Jun M, Ohkuma T, Neal B, Jardine M, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:1237-50.
10. Kidney Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements* 2013;3:1-150.
11. Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E. SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:208-30.
12. 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.