

# TRATAMIENTO ACTUAL DE LA DIABETES Y SUS EFECTOS CARDIOVASCULARES

---

Rubén Oswaldo Silva Tinoco, Enedina Teresa  
Cuatecontzi Xochitiotzi

*Despacito, muy despacito,  
se fue metiendo en mi corazón.  
Con glucosa y con mucha grasa  
fue destruyendo mi perfusión.*

*José Alfredo Jiménez (modificada)*

## RESUMEN

El tratamiento actual para las personas con diabetes tipo 2 requiere un abordaje oportuno, centrado en el paciente, integral y multifactorial que favorezca no sólo el control de los niveles de glucemia, sino que también reduzca el riesgo de desarrollar complicaciones y, sobre todo, mejore la expectativa y la calidad de vida de las personas.

Al tratarse de una condición crónica, la atención a los pacientes con diabetes requiere de un manejo dinámico y continuo que incluya intervenciones farmacológicas y no farmacológicas que conduzcan a los objetivos deseados, siempre con un enfoque de protección a los órganos afectados por la diabetes tipo 2.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad metabólica con afectación multiorgánica, cuyo origen se encuentra en la interacción de factores genéticos y ambientales que perturban la homeostasis

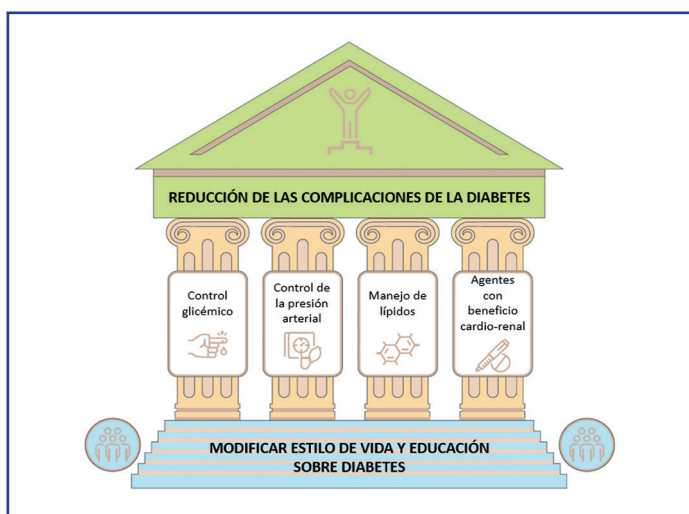
metabólica e incrementan el riesgo de desarrollar falla multiorgánica y muerte a largo plazo. La aparición de las complicaciones deteriora la calidad y la expectativa de vida de las personas y generan costos extraordinarios que, en la mayoría de las ocasiones, deben ser enfrentados no sólo por los sistemas de salud, sino por los propios pacientes, por lo que el enfoque contemporáneo en la atención de la diabetes es proteger los órganos que, potencialmente, podrían ser afectados.

Actualmente, diferentes mecanismos fisiopatológicos explican la disfunción multiorgánica progresiva en los pacientes con diabetes tipo 2 (DT2) más allá de la presencia de hiperglucemia, por lo que el tratamiento exige estrategias que hayan demostrado mejorar los desenlaces, sin limitarse al manejo glucémico.

Cuando la diabetes es detectada y tratada correcta y oportunamente, es posible lograr el control y prevenir sus complicaciones;<sup>1</sup> cuando no es así, este padecimiento se asocia con insuficiencia cardíaca, afectación neuropática, ceguera, amputaciones y enfermedades renal crónica, cardiovascular aterosclerótica y hepática metabólica, por mencionar algunas.<sup>2</sup>

La atención integral de la diabetes incluye varios elementos (**Figura 1**):

- Educación terapéutica en diabetes estructurada (reducción de riesgos, favorecer conductas de autocuidado en salud y apego, identificación de barreras para el autocuidado)
- Terapia médica nutricional



**Figura 1.** Atención integral a la diabetes.

Fuente: imagen tomada y modificada de ADA, 2022.<sup>3</sup>

- Prescripción de activación y ejercicio físico
- Control glucémico
- Manejo de riesgo cardiovascular
- Identificación oportuna y manejo de complicaciones crónicas
- Atención a comorbilidades y factores de riesgo (hipertensión, dislipidemia, obesidad, adicciones, trastornos psiquiátricos)

La reciente evidencia sobre los tratamientos farmacológicos que disminuyen la falla o el daño de órganos asociados con daño por DT2 ha impulsado el concepto de “terapias modificadoras de diabetes”,<sup>4</sup> en alusión a la modificación de la evolución tórpida de la historia natural de la enfermedad y a la disminución de la mortalidad y la protección órgano-específica que algunas terapias han demostrado.<sup>5</sup>

## ELECCIÓN DE LA TERAPIA FARMACOLÓGICA

1. La variedad de clases terapéuticas disponibles para atender a los pacientes con diabetes podría dificultar la decisión de tratamiento. A continuación, se enlistan algunos principios que deben ser considerados en la toma de decisiones.
2. Tomar en cuenta las preferencias y posibilidades de acceso del paciente mediante un plan establecido de forma conjunta a partir de decisiones compartidas.
3. Reconocer si el mecanismo de acción farmacológico y la evidencia reportada de las terapias podrían tener un beneficio clínico acorde con el perfil de cada paciente.
4. Evaluar si la terapia considerada podría incrementar los riesgos en la salud del paciente; por ejemplo, hipoglucemia, ganancia de peso, depleción de volumen, retención hídrica, infecciones urogenitales, etc.
5. Identificar si el paciente es candidato a terapias que hayan demostrado modificar positivamente la evolución de las complicaciones de la enfermedad; por ejemplo, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, renal crónica o cerebrovascular, así como insuficiencia cardíaca o riesgo cardiovascular elevado, entre otras.
6. Valorar la presencia de complicaciones o comorbilidades en las que las terapias para diabetes podrían estar contraindicadas, requerir ajuste de dosis o dejar de surtir efecto clínico; por ejemplo, enfermedad renal crónica avanzada o hepática, insuficiencia cardíaca, entre otras.

7. Evitar la inercia terapéutica y, en caso de no lograr los objetivos plantados, intensificar la implementación de terapias no farmacológicas y farmacológicas.
8. Alcanzar, en la medida de lo posible, dosis adecuadas de medicamentos y considerar la combinación de terapias.
9. Vigilar la aparición de efectos adversos y verificar el apego a la terapéutica propuesta. Considerar la incorporación a un programa de educación para el autocuidado en diabetes que favorezca el apego al tratamiento.
10. Tener presentes los objetivos de la terapéutica sugerida para cada paciente (control glucémico, evitar hipoglucemia y ganancia de peso, disminuir el riesgo cardiorenal, promover el apego, etcétera).

Diversos puntajes han intentado cuantificar el nivel de riesgo para desarrollar algún evento cardiovascular adverso, esto con la intención de identificar a los pacientes que podrían ser candidatos a esquemas de atención y tratamiento con enfoque de prevención secundaria. En la siguiente propuesta se incorporan variables sencillas a considerar para precisar el nivel de riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes.<sup>6</sup>

## METFORMINA

La metformina es un fármaco utilizado desde hace más de 60 años, por lo que sus beneficios y riesgos son bien conocidos. Tiene efectos en el control hepático de la gluconeogénesis,

**Tabla 1.** Variables para establecer riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes

Riesgo cardiovascular	Variables
Muy alto	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad cardiovascular establecida</li> <li>• Múltiples factores de riesgo cardiovascular no controlados (hipertensión, dislipidemia, obesidad, tabaquismo y/o sedentarismo)</li> <li>• Tasa de filtración glomerular estimada &lt;60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Albuminuria</li> </ul> </li> <li>• Edad de diagnóstico &lt;40 años</li> </ul>
Moderado/alto	Todos los pacientes que no presenten las características de muy alto riesgo cardiovascular

Fuente: elaboración de los autores.

en la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos y a nivel intestinal que explican la mejora en el control metabólico. Debe ser considerado en cualquier paciente con diabetes tipo 2, aunque su tolerancia y contraindicaciones deben ser evaluadas.

El beneficio demostrado para disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares, sobre todo de infarto al miocardio, así como el de protección microvascular, está mejor sustentado en pacientes de reciente diagnóstico.<sup>7</sup> Por su adecuada relación costo-efectividad-seguridad sigue siendo recomendada como terapia de primera línea en diabetes tipo 2 (**Tabla 2**).<sup>6,8</sup>

**Tabla 2.** Presentación, riesgos y beneficios de la metformina

Fármaco	Protección a órganos	Eficacia glucémica	Peso corporal / hipoglucemia	Poblaciones especiales	Consideraciones adicionales
<b>Metformina</b> Vía oral 1,500-2,550 mg QD	Menor riesgo de aparición de complicaciones microvasculares Eficacia CV probada en un subgrupo de pacientes con DT2 de poca evolución	Elevada	Peso: neutral (potencial pérdida discreta) Hipoglucemia: riesgo bajo	Contraindicado TFGe < 30 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> Evitar en condiciones con depleción de volumen y bajo gasto cardíaco	Efectos adversos: GI frecuentes (náuseas, diarrea) Considerar titulación gradual y/o presentaciones de liberación prolongada Riesgo de deficiencia de VB12 (uso crónico)

QD: cada día; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; GI: gastrointestinales; VB12: vitamina B12.

Fuente: elaborado con información de Seidu et al., 2022<sup>6</sup> y ADA, 2021.<sup>8</sup>

## INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDILPEPTIDASA-4 (GLIPTINAS)

Al inhibir la enzima dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4), las gliptinas evitan la degradación de las incretinas (GLP-1 y GIP), extendiendo su vida media y aumentando el efecto en la estimulación de la célula  $\beta$  pancreática y la inhibición de la célula  $\alpha$  pancreática para promover la liberación de la insulina y la disminución de glucagón, respectivamente. En estudios de seguridad cardiovascular, la utilización de inhibidores de la DPP4 (IDPP4) no se asoció con un riesgo incrementado de desenlaces cardiovasculares adversos en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular (excepto saxagliptina) y el riesgo de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, por lo que se consideran seguros en pacientes con este perfil (**Tabla 3**).<sup>9</sup>

**Tabla 3.** Presentación, riesgos y beneficios de las gliptinas

Fármaco	Protección a órganos	Eficacia glucémica
<b>Inhibidores DPP-4 (oral)</b> Linagliptina 5 mg QD Sitagliptina 100 mg QD Vildagliptina 50 mg BID Alogliptina 25 mg QD Saxagliptina 5 mg QD	Sin evidencia de protección cardiovascular o renal Potencial protección teórica a partir del principio de control glucémico Riesgo incrementado de insuficiencia cardíaca reportado con saxagliptina	Intermedia

QD: cada día; BID; dos veces al día; ERC: enfermedad renal crónica.

Fuente: elaborada con información de Seidu et al., 2022<sup>6</sup> y Florentin et al., 2022.<sup>9</sup>

Al ser probablemente la clase terapéutica para el control glucémico con el mejor perfil de seguridad, las gliptinas son consideradas terapia de primera línea en pacientes con riesgo elevado de hipoglucemia y en adultos mayores de 65 años con fragilidad.<sup>6</sup> Además, resultan útiles para el control glucémico cuando otras terapias están contraindicadas por estadios avanzados de enfermedad renal, hepática o cardíaca, o existe intolerancia por efectos adversos a otros tratamientos.<sup>9</sup>

## INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR RENAL SODIO-GLUCOSA TIPO 2 (iSGLT-2)

Las gliflozinas o inhibidores del cotransportador renal sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) promueven natriuresis y glucosuria al inhibir en el túbulo renal proximal la acción del transportador tipo 2 de sodio y glucosa, lo que condiciona diuresis osmótica, disminución de glucemia plasmática y pérdida calórica (~300 kcal/día) que, en asociación con otros mecanismos en investigación (hipótesis energética, inhibición del intercambiador sodio-hidrógeno, efecto tubular, efecto en células hematopoyéticas progenitoras, entre otros) determinan efectos metabólicos y hemodinámicos relacionados con la cardioprotección y nefroprotección más allá de la disminución de la glucosa plasmática.<sup>10,11</sup> Estos beneficios han sido documentados en ensayos clínicos en donde el uso de iSGLT-2 se ha asociado con la disminución en el riesgo de mortalidad por cualquier causa, hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y en aparición o progresión de enfermedad renal

Peso corporal / hipoglucemia	Poblaciones especiales	Consideraciones adicionales
<p>Peso: neutral Hipoglucemia: riesgo bajo</p>	<p>ERC: pueden ser usados inclusive en estadios avanzados – terapia sustitutiva, requieren ajuste de dosis (excepto linagliptina) Enfermedad hepática: en estadios avanzados linagliptina y sitagliptina son seguras</p>	<p>Baja frecuencia de efectos adversos relevantes Considerar posibilidad de queja por dolor articular Suspender en pacientes con sospecha de pancreatitis Considerar en pacientes con elevado riesgo de hipoglucemia o cuando se procure evitar ganancia ponderal. También en ERC avanzada y enfermedad hepática</p>

crónica en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o con múltiples factores de riesgo cardiovascular.<sup>12-14</sup>

Además, algunos agentes farmacológicos han demostrado disminuir el riesgo del conjunto de desenlaces cardiovasculares mayores (infarto agudo al miocardio no fatal, muerte cardiovascular y evento cerebrovascular no fatal).<sup>12,13</sup> Por lo anterior, diferentes posicionamientos y consensos de sociedades médicas ubican a esta clase terapéutica como terapia a considerar en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica y pacientes con muy alto riesgo cardiovascular, independientemente del nivel de control glucémico (**Tabla 4**).<sup>6,8,15-17</sup>

## AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1 (AR-GLP1)

Los agonistas del receptor de péptido tipo 1 similar al glucagón (ar-GLP1) se caracterizan por su resistencia variable a la degradación por DPP4 que les permite una vida media más prolongada y concentraciones suprafisiológicas en relación con las del GLP1 nativo.<sup>18</sup> Los ar-GLP1 potencian el efecto incretina, inhibiendo la secreción de glucagón y activando la secreción de insulina, ambos mecanismos dependientes de la ingesta oral de glucosa. Además de los efectos inicialmente reconocidos para favorecer el control glucémico, los ar-GLP1 presentan efectos extrapancreáticos asociados con sus efectos metabólicos y de protección cardiorenal.<sup>11,19-21</sup> Los ar-GLP1 retrasan el vaciamiento gástrico y suprimen el apetito, lo cual favorece la pérdida de peso, por lo que se consideran terapia de primera línea cuando se persigue este objetivo o se pretende evitar la ganancia ponderal.

**Tabla 4.** Presentación, riesgos y beneficios de los iSGLT-2

Fármaco	Protección a órganos	Eficacia glucémica
iSGLT-2 (oral) Empagliflozina 25 mg QD Dapagliflozina 10 mg QD Canagliflozina 300 mg QD	<p>Empagliflozina DT2+ECVA previa: ↓3P-MACE, ↓muerte CV, ↓hospitalización IC, ↓mortalidad por todas las causas, ↓desenlaces renales IC con FEVI reducida o conservada, con o sin diabetes: ↓muerte CV, ↓hospitalización IC, ↓desenlaces renales (FEVI reducida) ERC con o sin diabetes: ↓desenlaces renales</p>	<p>Intermedia La eficiencia glucémica disminuye proporcionalmente con la disminución de la TFG, aun así, se observan beneficios cardiorrenales</p>
	<p>Dapagliflozina DT2+factores de riesgo ECVA y ECVA previa: ↓hospitalizaciones, ↓muerte CV, ↓desenlaces renales IC con FEVI reducida, con o sin diabetes: ↓muerte CV, ↓hospitalización IC ERC con o sin diabetes: ↓desenlaces renales, ↓mortalidad por causa CV o cualquier causa</p>	
	<p>Canagliflozina DT2+ECVA previa / factores de riesgo ECVA / ERC proteinúrica: ↓3P-MACE, ↓hospitalización IC ↓mortalidad por todas las causas, ↓desenlaces renales</p>	

QD: cada día; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; 3P-MACE: 3 *point major cardiovascular events* (muerte cardiovascular, infarto al miocardio no fatal, evento cerebrovascular no fatal); IC: insuficiencia cardiaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ERC: enfermedad renal crónica; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

Fuente: elaborada con información de Seidu et al., 2022;<sup>6</sup> ADA, 2021;<sup>8</sup> Braunwald, 2022;<sup>10</sup> Nodari et al., 2022;<sup>11</sup> Zinman et al., 2015;<sup>12</sup> Neal et al., 2017;<sup>13</sup> Wiviott et al., 2019;<sup>14</sup> NICE 2015;<sup>15</sup> Visseren et al., 2014<sup>16</sup> y De Boer et al.<sup>17</sup>

Junto con los iSGLT-2, la mayoría de los ar-GLP1 son terapias de reciente incorporación al abanico de tratamientos para personas con diabetes tipo 2 consideradas como modificadoras de la historia natural de la enfermedad y se recomiendan en los escenarios clínicos de pacientes con muy alto riesgo cardiovascular, independientemente del nivel de control glucémico.<sup>4,16,17</sup> También deben considerarse para pacientes con hígado graso no asociado con alcoholismo y esteatohepatitis metabólica (Tabla 5).<sup>22</sup>



Peso corporal / hipoglucemia	Poblaciones especiales	Consideraciones adicionales
<p>Peso: disminución Hipoglucemia: riesgo bajo</p>	<p>ECR: considerar iniciar con TFGe <math>\geq 20</math> y continuar en estadios más avanzados en pacientes que ya lo tomaban En ECVA, muy alto riesgo de ECVA, ECR e insuficiencia cardiaca se sugiere el uso de gliflozinas que hayan demostrado beneficio en estos desenlaces</p>	<p>Valoración de riesgos y vigilancia de efectos adversos, así como educación al paciente con respecto a estos Riesgo de cetoacidosis diabética con o sin hiperglucemia marcada (cirugías, abuso de alcohol, insulinopenia, pobre ingesta, días de enfermedad) Riesgo de fracturas y amputaciones (canagliflozina) Riesgo de infecciones urogenitales Depleción de volumen /hipotensión</p>

## PIOGLITAZONA

La pioglitazona es la única tiazolidinediona disponible para uso clínico. Este fármaco activa el factor de transcripción nuclear PPAR- $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma) e incrementa significativamente la sensibilidad a la insulina en hígado, músculo y tejido adiposo. Además de tener una elevada eficacia para mejorar los niveles de glucemia, favorece diferentes componentes del síndrome metabólico (presión arterial, HDL-colesterol y triglicéridos), así como la enfermedad por hígado graso metabólica y la esteatohepatitis metabólica.<sup>22</sup> De igual forma, se ha demostrado que su uso retrasa el proceso aterosclerótico y disminuye el riesgo de aparición de eventos cardiovasculares en personas con enfermedad cardiovascular establecida.<sup>23-25</sup>

**Tabla 5.** Presentación, riesgos y beneficios de los ar-GLP1

Fármaco	Protección a órganos	Eficacia glucémica
Ar-GLP1 (inyectables, semaglutide inyectable y oral) Dulaglutide 0.75-1.5 mg semanal SC Liraglutide 1.2-1.8 mg QD SC (también disponible en coformulación con insulina degludec) Semaglutide 0.5-1 mg semanal SC Semaglutide 7-14 mg QD oral Lixisenatide SC (sólo disponible en coformulación con insulina glargina)	Dulaglutide DT2 + ECVA o alto riesgo CV: ↓3P-MACE, ↓ECV, ↓albuminuria Liraglutide DT2 + ECVA: ↓3P-MACE, ↓muerte CV, ↓albuminuria NAFLD/NASH + DT2: ↓grasa hepática, ↓esteatohepatitis Semaglutide SC DT2 + ECVA: ↓3P-MACE, ↓ECV, ↓albuminuria, NAFLD/NASH: ↓grasa hepática, ↓esteatohepatitis Semaglutide oral DT2 + ECVA o alto riesgo CV: ↓muerte CV y muerte por todas las causas. Seguridad CV probada Lixisenatide Sin protección, seguridad CV probada en pacientes con síndrome coronario agudo reciente	Alta

SC: subcutánea; QD: cada día; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; 3P-MACE: 3 point major cardiovascular events (muerte cardiovascular, infarto al miocardio no fatal, evento cerebrovascular no fatal); ECV: evento cerebrovascular; NAFLD/NASH: non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

Fuente: Mosenzon et al., 2021;<sup>4</sup> Nodari et al., 2022;<sup>11</sup> Visseren et al., 2021;<sup>16</sup> De Boer et al., 2020;<sup>17</sup> Müller et al., 2019;<sup>18</sup> Marso et al., 2019;<sup>19</sup> Marso et al., 2016;<sup>20</sup> Gerstein et al., 2019<sup>21</sup> y Cusi et al., 2022.<sup>22</sup>

En una amplia gama de pacientes los beneficios podrían superar los riesgos, sobre todo porque se trata de un fármaco genérico más accesible en comparación con terapias más recientes; sin embargo, deben considerarse los efectos adversos potenciales (fracturas, ganancia de peso, retención hídrica) (**Tabla 6**).

## SULFONILUREAS

Las sulfonilureas incrementan la secreción de insulina al despolarizar la célula  $\beta$ -pancreática, esto mediante la promoción del cierre del canal de potasio KATP en la membrana celular. Las sulfonilureas son altamente efectivas para mejorar la glucemia en etapas tem-

Peso corporal / hipoglucemia	Poblaciones especiales	Consideraciones adicionales
<p>Peso: disminución Hipoglucemia: riesgo bajo</p>	<p>No requieren ajuste por función renal si TFGe <math>\geq 15</math> ml/min: dulaglutide, liraglutide, semaglutide Considerar fuertemente en obesidad En ECVA, muy alto riesgo de ECVA, ERC y NALFD/NASH se sugiere el uso de las ar-GLP1 que hayan demostrado beneficio en estos desenlaces</p>	<p>Valoración, vigilancia y educación al paciente sobre efectos adversos: náusea, vómito, diarrea (al inicio y con el incremento de la dosis) Suspender por sospecha de pancreatitis Considerar vigilancia por riesgo de retinopatía diabética reportada (semaglutide)</p>

pranas de la historia natural de la diabetes tipo 2, mientras esté vigente la función de la célula  $\beta$ -pancreática. Este fármaco se ha utilizado desde la década de los años cincuenta e, históricamente, han existido preocupaciones relacionadas con el incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular y el consumo de sulfonilureas.

En el pasado, con las primeras sulfonilureas (glibenclamida, tolbutamida, clorpropamida) se describió el riesgo potencia de inhibir el precondicionamiento isquémico, un mecanismo cardioprotector, por la acción directa en el canal de potasio KATP en células vasculares y cardíacas. Sin embargo, esta asociación no ha podido ser corroborada en la práctica clínica de forma contundente, sobre todo con los fármacos más recientes (glimepirida, glicazida, glipizida), sin confirmar que los riesgos de las sulfonilureas sobrepasan sus beneficios.<sup>26,27</sup> Debido a su menor costo, comparado con otras terapias, las sulfonilureas continúan siendo una de las terapias más utilizadas en el mundo para favorecer el control glucémico, aunque no cuentan con evidencia determinante como terapias modificadoras de la historia natural de la enfermedad.

**Tabla 6.** Presentación, riesgos y beneficios de la pioglitazona

Fármaco	Protección a órganos	Eficacia glucémica
<p>Pioglitazona 15, 30, 45 mg QD Procurar dosis de 15-30 mg QD para disminuir riesgo de efectos adversos</p>	<p>DT2 y ECVA: ↓ MACE, ↓ infarto al miocardio, ↓ ECV Resistencia a la insulina + ECV (transitorio o infarto): ↓ ECV fatal o no fatal, ↓ infarto al miocardio, ↓ síndrome coronario agudo NAFLD/NASH + DT2: ↓ grasa hepática, ↓ esteatohepatitis</p>	<p>Alta (el efecto no es inmediato, ocurre en ~6 semanas y el efecto máximo se alcanza a los ~6 meses)</p>

QD: cada día; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; MACE: *major cardiovascular events* (muerte por todas las causas, infarto al miocardio no fatal, evento cerebrovascular); ECV: evento cerebrovascular; NAFLD/NASH: *non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis*; IC: insuficiencia cardiaca.

Fuente: elaborada con información de Cusi et al., 2022;<sup>22</sup> Dormandy et al., 2005;<sup>23</sup> Kernan et al., 2016<sup>24</sup> y Ishii, 2022.<sup>25</sup>

**Tabla 7.** Presentación, riesgos y beneficios de las sulfonilureas

Fármaco	Protección a órganos	Eficacia glucémica
<p>Sulfonilureas (oral) Glimepirida 0.5 - 4 mg QD Glicazida LP 30 - 120 QD Glipizide 5 - 20 mg QD Glibenclamida 2.5 - 20 mg QD</p>	<p>Potencial protección teórica a partir del principio de control glucémico Glimepirida demostró seguridad CV similar a linagliptina</p>	<p>Elevada (en primeros años de DT2)</p>

QD: cada día; LP: liberación prolongada; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

Fuente: elaborada con información de Varvaki Rados et al., 2016<sup>26</sup> y Rosenstock et al., 2019.<sup>27</sup>

Peso corporal / hipoglucemia	Poblaciones especiales	Consideraciones adicionales
<p>Peso: potencial ganancia Hipoglucemia: riesgo bajo</p>	<p>Considerar la combinación con otras terapias para atenuar efecto de ganancia de peso y retención hídrica (metformina, iSGLT2, ar-GLP1) Evitar en condiciones asociadas con retención hídrica (ERC avanzada, IC sintomática, cirrosis) Considerar en pacientes con ECVA, alto riesgo de ECVA, alto riesgo de ECV, y NAFLD/NASH</p>	<p>Ganancia de peso (dosis dependiente) Retención hídrica (dosis dependiente, más probable con insulina y sulfonilureas) Vigilar síntomas relacionados con IC Riesgo incrementado de fracturas (sobre todo en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis establecida o fractura previa) Evitar en cáncer previo o activo de vejiga</p>

Peso corporal / hipoglucemia	Poblaciones especiales	Consideraciones adicionales
<p>Peso: ganancia Hipoglucemia: riesgo elevado</p>	<p>Evitar glibenclamida con TFGe &lt;60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> Considerar reducción de dosis de glicazida, glimepirida y glipizida con TFGe &lt;60 ml/min, evitar con TFGe &lt;30 ml/min</p>	<p>Se recomienda titulación gradual y evitar dosis máximas recomendadas Es importante la instrucción al paciente con respecto a riesgo de hipoglucemia, evitar ayunos prolongados o poca ingesta, en particular con glibenclamida</p>

**Tabla 8.** Presentación, riesgos y beneficios del inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa

Fármaco	Protección a órganos	Eficacia glucémica
Inhibidor de $\alpha$ -glucosidasa (oral) Acarbosa 50 mg TID	Potencial protección teórica a partir del principio de control glucémico Evidencia menor sugiere potencial disminución de eventos cardiovasculares	Baja (control glucémico postprandial)

TID: tres veces al día.

Fuente: elaborada con información de Ishii, 2022;<sup>25</sup> Chiasson et al., 2003<sup>28</sup> y ORIGIN,2012.<sup>29</sup>

Una adecuada prescripción del tratamiento y proporcionar educación al paciente son fundamentales para disminuir los efectos adversos reportados, principalmente los eventos de hipoglucemia y de ganancia ponderal (**Tabla 7**).

## INHIBIDOR DE $\alpha$ -GLUCOSIDASA INTESTINAL (ACARBOSA)

La acarbosa interfiere en la etapa final de la digestión de los oligosacáridos a nivel intestinal, disminuyendo y retrasando la absorción de la glucosa. De esta forma favorece un mejor control glucémico postprandial. A pesar del discreto efecto para mejorar los niveles de hemoglobina glucosilada de la acarbosa, representa una opción farmacológica a considerar para mejorar el control glucémico postprandial, tomando en cuenta que no incrementa el riesgo de hipoglucemia y de ganancia ponderal. En un análisis de estudios de seguimientos en el que la incidencia de eventos cardiovasculares fue baja, el empleo de acarbosa se asoció con una disminución de eventos cardiovasculares, principalmente de infarto agudo al miocardio.<sup>25,28</sup> Sin embargo, este último hallazgo no fue corroborado en un ensayo clínico controlado más reciente que estudió a pacientes con enfermedad coronaria e intolerancia a la glucosa (**Tabla 8**).<sup>29</sup>

## INSULINA

El principio terapéutico del uso de la insulina es, como terapia de reemplazo hormonal, derivado de la deficiencia parcial o completa en la síntesis y liberación de insulina endógena en las personas con diabetes. La insulina modula la producción hepática de glucosa y permite la captura de glucosa en tejido adiposo y músculo esquelético. A partir de tecnología recombinante pueden producirse insulinas humanas (NPH y regular) o análogos sintéticos

Peso corporal / hipoglucemia	Poblaciones especiales	Consideraciones adicionales
Peso: neutral Hipoglucemia: riesgo bajo	Evitar en enfermedad hepática avanzada y enfermedades intestinales crónicas	Se recomienda iniciar una vez al día, titulación gradual y lenta para disminuir el riesgo de flatulencias y diarrea La ingesta es al comienzo de cada comida

de la hormona humana. Las insulinas poseen propiedades farmacocinéticas que pueden ser aprovechadas para intentar emular la secreción fisiológica continua y basal de insulina (insulinas de acción intermedia y de larga duración), la secreción aguda o en bolos de insulina que ocurre con la ingesta de nutrientes (insulinas de acción corta y rápida). También existen las premezclas de insulina, así como coformulaciones que incorporan insulinas de larga duración con ar-GLP1 en la misma fórmula, como es el caso de la insulina degludec con liraglutida y de la insulina glargina con lixisenatida. Se reconoce un desempeño neutral de la insulina con respecto a la aparición de complicaciones cardiovasculares, pero el uso de análogos de insulina más recientes se ha asociado con un menor riesgo de incidencia de hipoglucemia e hipoglucemia severa.<sup>30,31</sup>

La educación en el cuidado de la diabetes a los pacientes que inician o utilizan insulina como tratamiento resulta fundamental para favorecer el apego terapéutico y evitar los efectos adversos más frecuentes, como son la hipoglucemia y la ganancia de peso (Tabla 9).

## CONCLUSIONES

Con las opciones de tratamiento farmacológico y no farmacológico vigentes es posible mejorar radicalmente el pronóstico de las personas que viven con diabetes tipo 2. En la actualidad, los profesionales de la salud podemos ser capaces de ofrecer tratamientos personalizados acordes con las características clínicas y no clínicas de cada paciente, mediante un abordaje integral que permita ofrecerles intervenciones que mejoren su estado de salud y bienestar en el corto, mediano y largo plazo. Además, resulta indispensable un adecuado enfoque en protección órgano-específica para seleccionar el mejor tratamiento posible para cada paciente.

**Tabla 9.** Presentación, riesgos y beneficios del inhibidor de la insulina

Insulina	Tipo de duración	Nombres genéricos	
Efecto basal	Duración intermedia	NPH	
	Duración prolongada	Determir Glargina U-100 Glargina U-300 Degludec	
Efectos bolos	Duración corta	Humana regular (R)	
	Duración corta y rápida	Aspart Lispro Glulisina	
Insulinas premezcladas (efecto basal-bolos)	Duración intermedia + corta	NPH/R (70/30)	
	Duración intermedia + corta y rápida	Lispro-protamina / lispro (75/25) Aspart-protamina / aspart (70/30) Lispro-protamina / lispro (50/50)	
	Duración prolongada + corta y rápida	Degludec / aspart (70/30)	

NPH: neutral protamine Hagedörn. QD: cada día; BID: dos veces al día.

Fuente: elaborada con información de ORIGIN, 2012<sup>30</sup> y Zhang, et al., 2022.<sup>31</sup>

## FUENTES CONSULTADAS

1. Khunti K, Seidu S. Therapeutic inertia, and the legacy of dysglycemia on the microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(3):349-351.

2. Gregg EW, Sattar N, Ali MK. The changing face of diabetes complications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(6):537-547.

3. American Diabetes Association (ADA) Professional Practice Committee. 10. cardiovascular disease, and

risk management: standards of medical care in diabetes. 2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl1):S144-S174.

4. Mosenzon O, Del Patro S, Schechter M et al. From glucose lowering agents to disease/diabetes modifying drugs: a "SIMPLE" approach for the treatment of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):92.

5. Marx N, Davies MJ, Grant PJ et al. Guidelines recommendations and the positioning of newer drugs in type 2 diabetes care. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(1):46-52.



Inicio de acción (min)	Pico (horas)	Duración (horas)	Administración
60-120	4-8	12-20	QD o BID
60-120 60-120 60-120 60-120	6-10 Sin pico Sin pico Sin pico	16-24 -24 Hasta 72 Hasta 72	Usualmente QD
30-45	2-4	4-8	15-30 min antes de alimentos
10-20 10-20 10-20	0.5-1.5 0.5-1.5 0.5-1.5	3-5 3-5 3-5	0-15 min antes de alimentos
30-45 (bolos)	4-8 (basal)	12-20 (basal)	Usualmente BID, 15-30 min antes de alimentos
10-20 (bolos) 10-20 (bolos) 10-20 (bolos)	4-8 (basal) 4-8 (basal) 4-8 (basal)	12-20 (basal) 12-20 (basal) 12-20 (basal)	Usualmente BID, 0-15 min antes de alimentos
10-20 (bolos)	Sin pico por basal	Hasta 72 horas	OID o BID, 0-15 min antes de alimentos

6. Seidu S, Cos X, Brunton S et al. 2022 update to the position statement by Primary Care Diabetes Europe: a disease state approach to the pharmacological management of type 2 diabetes in primary care. *Prim Care Diabetes*. 2022;16(2):223-244.

7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year-follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-1589.

8. American Diabetes Association (ADA). 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standard of medical care in diabetes - 2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl1):S111-S124.

9. Florentin M, Kostapanos MS, Papazafiropoulou AK. Role of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the new era of anti-diabetic treatment. *World J Diabetes*. 2022;13(2):85-96.

10. Braunwald E. Gliflozins in the management of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2022;386(21):2024-2034.

11. Nodari S, Fioretti F, Barilla F. Redefining diabetes mellitus treatment according to different mechanisms beyond hypoglycaemic effects. *Heart Fail Rev*. 2022;1-19.

12. Zinman B, Wanner C, Lachin J et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(11):2117-2128.

13. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-657.

14. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-357.

15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management. 2015. Tomadode <<https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/Recommendations>>, consultado el 9 de diciembre de 2022.
16. Visseren FLJ, March F, Smulders YM et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337.
17. De Boer IH, Caramoni ML, Chan JCN et al. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int*. 2020;98(4):839-848.
18. Müller TD, Finan B, Bloom SR et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab*. 2019;30:72-130.
19. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322.
20. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844.
21. Gerstein HC, Colhoun HM, dagenais GR et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193): 121-130.
22. Cusi K, Isaacs S, Barb D 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;28(5):528-562.
23. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROspective pioglitazone Clinical Trial in macrovascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279-1289.
24. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1321-1331.
25. Ishii H. Cardiovascular events and atherosclerosis in patients with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance: what are the medical treatments to prevent cardiovascular events in such patients? *J Diabetes Investig*. 2022;13(7):1114-1121.
26. Varvaki Rados D, Catani Pinto L, Reck Remonti L et al. The association between sulfonylurea use and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized clinical trials. *PLoS Med*. 2016;13(4):e1001992.
27. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE et al. Effect of linagliptin vs. glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322(12):1155-1166.
28. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003;290(4):486-494.
29. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):877-886.
30. ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319-328.
31. Zhang P, Chen M, Zhang H et al. Effectiveness and safety of basal insulin therapy in type 2 diabetes mellitus patients with or without metformin observed in a national cohort in China. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(26).