

Posición de la Federación Argentina de Cardiología acerca del Documento intersocietario que alerta sobre la alta prevalencia de complicaciones cardiovasculares y renales en personas con diabetes tipo 2 en Argentina

Sergio Giménez¹, Daniel Piskorz², Matías Arrupe³, Jorge Riera Stival⁴, José Silveyra⁴, Silvia Nanfara⁵, Eduardo R. Perna⁴

En nombre del Comité de Obesidad y Diabetes de la Federación Argentina de Cardiología

1 Servicio de Cardiología O.S.E.P., Mendoza. 2 Instituto de Cardiología del Sanatorio Británico, Rosario. 3 Servicio de Cardiología Clínica de Cuyo, Mendoza

4 Instituto de Cardiología de Corrientes J. F. Cabral, Corrientes. 5 Penta Medicina Cardiovascular, Mendoza

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 6 de Diciembre de 2022

Aceptado después de revisión

el 20 de Enero de 2023

www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:

Diabetes mellitus.

Enfermedad renal.

Enfermedad cardiovascular

aterosclerótica.

Estratificación de riesgo.

Keywords:

Diabetes mellitus.

Renal disease.

Atherosclerotic cardiovascular

disease.

Risk stratification.

RESUMEN

La epidemia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) continúa en constante crecimiento y la prevalencia de complicaciones cardiovasculares relacionadas a la diabetes es cada vez más elevada. De acuerdo con estudios observacionales realizados en Argentina, aproximadamente 4 de cada 10 pacientes con DM2 presentan enfermedad cardiovascular, principalmente de tipo aterosclerótica, enfermedad renal crónica e insuficiencia cardíaca, lo que hace que los involucrados en su manejo deban afrontar sistemáticamente el desafío de la evaluación y tratamiento de estas patologías y sus factores de riesgo asociados, para reducir la carga de enfermedad. Sin embargo, solo la mitad alcanza un óptimo control metabólico glucémico y menos del 20% logra un adecuado control de todos los factores de riesgo cardiovascular en forma conjunta.

En la actualidad existen fuertes evidencias que apoyan la necesidad de modificar el concepto glucocéntrico a una mirada centrada en el paciente según sus factores de riesgo cardio-reno-metabólicos. Los datos de los diferentes estudios clínicos al respecto invitan a reflexionar sobre la necesidad de tomar acciones e incluir cambios en las estrategias terapéuticas para mejorar la evolución de nuestros pacientes en la práctica clínica. Esta toma de posición conjunta entre la Federación Argentina de cardiología (FAC), la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA), la Sociedad Argentina de Lípidos (SAL) y la Sociedad Argentina de Nefrología (SAN) es una herramienta más para ayudar a modificar esta situación coyuntural.

ABSTRACT

The epidemic of type 2 diabetes mellitus (DM2) continues to grow constantly and the prevalence of cardiovascular complications related to diabetes is increasing. According to observational studies carried out in Argentina, approximately 4 out of 10 patients with DM2 have cardiovascular disease, mainly atherosclerotic, chronic kidney disease and heart failure, which means that those involved in its management must systematically face the challenge of evaluation and treatment of these pathologies and their associated risk factors to reduce the disease burden. However, only half achieves optimal glycemic metabolic control and less than 20% achieves adequate control of all cardiovascular risk factors together.

Currently, there are strong evidence that supports the need to modify the glyco-centric concept to a focus on the patient according to their cardio-reno-metabolic risk factors. The data from the different clinical studies in this regard invites to reflect on the need to take action and include changes in therapeutic strategies to improve the evolution of our patients in clinical practice. This joint position taken by the Argentine Federation of Cardiology (FAC), the Argentine Society of Cardiology (SAC), the Argentine Society of Diabetes (SAD), the Argentine Society of Hypertension (SAHA), the Argentine Society of Lipids (SAL) and the Argentine Society of Nephrology (SAN) is one more tool to help to change this current situation.

ALTA PREVALENCIA DE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES Y RENALES EN PERSONAS CON DIABETES TIPO 2 EN ARGENTINA.

"EN ARGENTINA ALREDEDOR DE 4 DE CADA 10 PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 TIENEN ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y/O RENAL"

Documento conjunto: Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA), Sociedad Argentina de Lípidos (SAL), Federación Argentina de Cardiología (FAC), Sociedad Argentina de Nefrología (SAN)¹.

La epidemia de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) y sus consecuencias cardiovasculares son alarmantes. Es tarea de todos los involucrados en su manejo, afrontar sistemáticamente su evaluación y tratamiento para reducir la carga de enfermedad².

La prevalencia de complicaciones relacionadas a la diabetes es elevada. De acuerdo con estudios observacionales realizados en Argentina, aproximadamente 4 de cada 10 pacientes con DM2 presentan enfermedad cardiovascular, principalmente de tipo aterosclerótica y enfermedad renal crónica.

A pesar del alto riesgo de estos pacientes, solo la mitad alcanza un óptimo control metabólico y menos del 20% logra un adecuado control de todos los factores de riesgo cardiovasculares en forma conjunta.^{3,4,5,6,7}

A su vez, aun cuando las guías de tratamiento actuales recomiendan con un alto nivel de evidencia el uso de medicación con beneficio cardiovascular demostrado para el control glucémico de estos pacientes, solo alrededor de un 10% de ellos son tratados con fármacos cardioprotectores como los agonistas del receptor GLP1 (arGLP-1) y los inhibidores de SGLT-2 (iSGLT-2) (Tabla 1)^{3,8,9,10,11}.

En el año 2022, la Federación Argentina de Cardiología (FAC), la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA), la Sociedad Argentina de Lípidos (SAL) y la Sociedad Argentina de Nefrología (SAN) elaboraron un Documento Intersocietario que destaca la

elevada prevalencia de complicaciones cardiovasculares y renales en personas con diabetes en Argentina, y establece pautas para su manejo¹. El presente es un artículo de posición de la Federación Argentina de Cardiología acerca de aquel documento conjunto, donde se revisará y actualizará su contenido, y se realizarán recomendaciones con el objetivo de reducir el impacto de la diabetes sobre las afecciones cardiovasculares.

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN DIABETES

Permite definir grupos más vulnerables y asignar los recursos terapéuticos de mayor eficacia.

Según la Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo del año 2018, la prevalencia de DM2 es del 12,7% con un aumento relativo muy importante (34%) si comparamos estos datos con los obtenidos en el año 2005¹¹.

La prevalencia de ECV supera el 30% en pacientes con DM2 y ésta aumenta aún más en pacientes mayores. De acuerdo con estudios observacionales realizados en Argentina, aproximadamente 4 de cada 10 pacientes con DM2 presentan enfermedad cardiovascular, principalmente de tipo aterosclerótica y enfermedad renal crónica. La incidencia de muerte por cualquier causa cardiovascular y por enfermedad coronaria es más del doble en pacientes con DM2 que en individuos sin DM2¹².

En un meta-análisis de 102 estudios se observó que la presencia de DM2 incrementa dos veces el riesgo de eventos cardiovasculares: enfermedad arterial coronaria, accidente cerebrovascular isquémico, y muerte cardiovascular, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo, siendo aún mayor en mujeres e individuos jóvenes. Tanto el riesgo absoluto como relativo son mayores en aquellos con DM2 de larga duración y cuando existen complicaciones microvasculares¹³.

En consecuencia, al no recibir un manejo adecuado tanto de la enfermedad como de sus comorbilidades, aumenta considerablemente el riesgo de desarrollar complicaciones. Por lo tanto, es fundamental el concepto de que no existen pa-

TABLA 1.

Categoría de riesgo y recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) sobre prevención cardiovascular en la práctica clínica. 2021

Subgrupos	Categoría de riesgo
DM2 de < 10 años, bien controlada, sin evidencia de daño de órgano blanco ni factores de riesgo CV adicionales*.	Riesgo moderado
DM2 sin ECV ni daño de órgano blanco, que no cumplen los criterios para riesgo moderado (>10 años + factor de riesgo CV) *	Riesgo alto [#]
DM2 con ECV establecida y/o daño de órgano blanco: <ul style="list-style-type: none"> - TFGe < 45 ml/min/m², independientemente de la albuminuria. - TFGe 45-59 ml/min/m² + albuminuria con RAC 30-300 mg/g. - Albuminuria con RAC ≥ 300 mg/g. - Enfermedad microvascular en al menos 3 sitios (microalbuminuria+ retinopatía+ neuropatía). 	Riesgo muy alto [#]

* Edad > 50 años, Hipertensión, dislipemia, tabaquismo, obesidad. [#]La mayoría de las personas con DM2 presentan riesgo cardiovascular alto o muy alto⁹

cientes con diabetes de bajo riesgo y, en este sentido, clasificaciones donde la estratificación se inicie desde el escenario de riesgo moderado a más es la mejor manera de definir grupos más vulnerables y asignar los recursos terapéuticos de mayor eficacia en estos pacientes.

CALCULADORA DE RIESGO CV DE LA ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD (OPS)-HEARTS EN LAS AMÉRICAS

En el 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó las tablas de predicción del riesgo cardiovascular para 21 regiones del mundo. La Organización Panamericana de la Salud (OPS), a través de la Iniciativa HEARTS, con el apoyo de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, concibieron una aplicación informática en línea para computadoras y teléfonos inteligentes, que actualiza la aplicación Cardiovascular de la OPS (2014). La Calculadora de Riesgo Cardiovascular permite estimar el riesgo a 10 años de padecer un infarto de miocardio, un accidente cerebrovascular o la muerte por causas cardiovasculares^{14,15}.

Esta aplicación está enteramente basada en el formulario que la Organización Mundial de la Salud propone para la estimación de riesgo cardiovascular en América Latina, zona denominada AMR-B (año 2007 - ISBN: 978 92435 4728 2). Este puntaje de riesgo surge de una adaptación a algunas particularidades de la región, sobre la base del estudio de Framingham.

Se basa en la introducción de seis parámetros del individuo: edad, género, presión sistólica (mmHg), colesterol total (mg/dl), tabaquismo y diabetes; se obtiene una estimación aproximada del riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares relevantes, tales como infarto de miocardio, angina de pecho, accidente cerebrovascular a 10 años.

Se considera riesgo bajo a una incidencia menor del 10% a 10 años, es decir, menos del 1% anual. Otra forma de leerlo es considerar que, de un grupo de 100 personas en esta situación, una desarrollará una enfermedad cada año, alcanzando así 10 personas en una década. En el otro extremo, riesgo muy alto mayor a 40% a 10 años, indica que de 100 personas en esa condición 4 tendrán eventos anualmente y 40 los tendrán en los próximos 10 años; casi uno de cada dos.

El calculador es más preciso si se conoce el nivel de colesterol en sangre, pero mantiene la opción de no considerarlo si ese dato no está disponible.

Una vez obtenida la estimación de riesgo, se puede evaluar en qué medida el riesgo podría modificarse al corregir factores como el tabaquismo, la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia. Se considera como ideal no fumar, valores de presión arterial menor a 140/90 mmHg y de colesterol total menor a 200 mg/dl. En algunos casos el colesterol deseable puede ser mucho más bajo que este valor de referencia, dependiendo de la presencia de otros factores de riesgo. De tal manera que el usuario puede notar que al dejar de fumar su riesgo baja a la mitad, o que se transforma de muy alto a bajo corrigiendo los tres factores que se

pueden influenciar en este calculador. La edad y el sexo no pueden ser modificados, y la condición de diabetes se toma ante el conocimiento de su diagnóstico, pero no se basa en los niveles de glucemia ni otros parámetros.

Las recomendaciones están basadas en las guías de prevención de la OPS y la OMS previamente referidas. Incluyen consideraciones sobre el tratamiento antihipertensivo, el uso de estatinas, el manejo del tabaquismo, el ejercicio físico, aspectos dietéticos y otros.

Permite además calcular el filtrado glomerular y el cálculo del índice de masa corporal.

Se ha evaluado una multiplicidad de factores de riesgo que no alcanzan en su relevancia a los seis considerados por el calculador, pero que pueden tener gran importancia. Entre ellos la obesidad, el sedentarismo, el estrés laboral y familiar, los antecedentes familiares de enfermedad coronaria o muerte de causa cardiovascular en edades tempranas (menos de 60 años). Ante la duda sobre si adoptar o no estrategias o terapéuticas preventivas, la presencia de uno o varios de estos factores inclinarán hacia una conducta más activa.

Incluye además una alarma para recordatorio de medicamentos.

Este calculador no está pensado como un reemplazo a la consulta médica o al juicio clínico. Su utilización puede ayudar a los médicos a estimar en forma rápida el riesgo cardiovascular y a dialogar con los pacientes para analizar en qué medida el riesgo puede ser modificado.

En resumen, esta calculadora de riesgo permite:

Evaluar el riesgo cardiovascular en todas las personas entre 40 y 74 años, tanto en prevención primaria como secundaria.

En prevención primaria permite utilizar una herramienta de cálculo de puntuación de riesgo validada y calibrada para su población; haciendo énfasis en que obtener esta puntuación no debe retrasar el tratamiento farmacológico cuando está indicado.

Categoriza a las personas con enfermedades cardiovasculares conocidas (prevención secundaria) como de alto riesgo, remarcando que no debe utilizarse la puntuación en personas con enfermedad cardiovascular conocida, **DM2** o enfermedad renal crónica (ERC), ya que se sabe que tienen un riesgo muy alto de sufrir un nuevo evento de enfermedad cardiovascular.

UTILIZAR LA PUNTUACIÓN DE RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR PARA DETERMINAR:

- 1- Riesgo personalizado para cada individuo.
- 2- Objetivos de control de la presión arterial.
- 3- Medicamentos CV adicionales para enfermedades cardiovasculares conocidas
- 4- Frecuencia de seguimiento hasta optimizar el riesgo.
- 5- Necesidad de atención especializada.



Escanear el código QR para ingresar a la Calculadora de Riesgo

CATEGORÍA DE RIESGO Y RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE CARDIOLOGÍA SOBRE PREVENCIÓN CV EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

La clasificación publicada en la Guía de la Sociedad Europea de Cardiología 2019 sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la *European Association for the Study of Diabetes*¹⁶, modificada parcialmente por la guía de la Sociedad Europea de Cardiología de prevención cardiovascular 2021¹⁷ es la sugerida por este documento conjunto intersocietario (*Tabla 1*).

Las categorías de riesgo de estas guías clasifican a la población con diabetes en tres subgrupos: moderado, alto o muy alto riesgo cardiovascular.

Pacientes de riesgo moderado

Los de riesgo moderado son aquellos pacientes con DM2 de corta duración (<10 años), los menores de 50 años y sin factores de riesgo cardiovasculares mayores. Cuando la DM2 está presente, el sexo femenino no protege contra la enfermedad cardiovascular prematura, a diferencia de lo observado en la población general¹⁸.

Se consideran factores de riesgo cardiovasculares mayores a edad >50 años, hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo y obesidad.

Este grupo de pacientes presenta un riesgo de eventos cardiovasculares mayores a 10 años menor al 5% (según éste estimador), y en general es solo una pequeña proporción de los pacientes estratificados. El trabajo de Forte y colaboradores demostró en el registro de paciente con diabetes evaluados en un consultorio específico de cardiología, que solo

el 4,9% de los pacientes incluidos no tenían enfermedad cardiovascular establecida ni factores de riesgo asociados¹⁹.

Pacientes con riesgo alto

Este subgrupo corresponde a pacientes con DM2 sin enfermedad arterial establecida y sin daño de órgano blanco grave que no cumplan los criterios de riesgo moderado.

Es proporcionalmente el más grande de los subgrupos de diabéticos y presentan un riesgo de eventos cardiovasculares a 10 años entre el 5 y 10%. Aquí se incluyen los pacientes con más de 10 años de diabetes, los que presentan al menos un factor de riesgo mayor adicional además de la diabetes, y aquellos con daño de órgano blanco no tan grave como por ejemplo hipertrofia del ventrículo izquierdo o compromiso de algún territorio microvascular por separado.

Pacientes de muy alto riesgo

Siguiendo con el calculador de riesgo mencionado, son pacientes de muy alto riesgo, aquellos que presentan una probabilidad de eventos cardiovasculares a 10 años mayor a 10%. Este grupo de pacientes incluye sujetos con enfermedad arterial establecida o con daño de órgano blanco grave (pacientes con enfermedad renal crónica o la presencia de enfermedad microvascular en al menos 3 localizaciones como microalbuminuria y retinopatía más neuropatía)

Respecto a la enfermedad renal crónica, aproximadamente 30% de los pacientes con DM tipo 1 y 40% con tipo 2 la desarrollan. La declinación en la tasa de filtrado glomerular estimado dificulta el control glucémico (fundamental para detener la progresión del deterioro renal). Tanto el filtrado glomerular estimado como el cociente albúmina/creatinina en orina alerta acerca de la evolución y pronóstico del paciente. En pacientes sin diabetes, tener una caída del filtrado glomerular con cociente albúmina/creatinina >30 mg/g condiciona un riesgo de eventos vasculares muy alto, de la misma manera que haber tenido un evento vascular previo. En pacientes con diabetes, se considera como lesión severa de órgano blanco a la presencia de filtrado glomerular <45ml/min/1,73 m² independientemente de la albuminuria, un filtrado glomerular 45-59ml/min/1,73 m² y microalbuminuria (cociente albúmina/creatinina 30-300mg/g) o una proteinuria (cociente albúmina/creatinina >300mg/g)²⁰. De igual manera la presencia de complicaciones microvasculares en tres sitios diferentes, confiere una situación de muy alto riesgo cardiovascular.

TABLA 2.

Estudios complementarios sugeridos para estratificar el riesgo del paciente diabético

1. HbA1c.
2. Función renal (Creatinina, Tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe), calculada preferentemente con la ecuación CKD-EPI, Relación Albuminuria/creatininuria (RAC), orina completa y sedimento urinario).
3. Perfil lipídico.
4. Electrocardiograma.
5. Ecocardiograma.

Se define como Enfermedad Arterial Establecida a aquella documentada por clínica que incluye el antecedente de infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, revascularización coronaria y otros procedimientos de revascularización arterial, ictus y ataque isquémico transitorio, aneurisma aórtico y enfermedad arterial periférica, o a aquella sin eventos clínicos, documentada inequívocamente en pruebas de imagen que incluye placas en la angiografía, en la ecografía carotídea o arterias periférica y en la angio-TC. No incluye algunos valores aumentados en técnicas de imagen continua tales como el grosor intimomedial carotídeo.¹⁸ Para establecer el riesgo cardiovascular éste documento conjunto sugiere, además de la anamnesis y el examen físico, completar con los estudios descriptos en la *tabla 2*.

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) es un elemento de suma importancia para el manejo de los pacientes con diabetes. Si bien en países desarrollados es el elemento crucial para el diagnóstico, en países en desarrollo, la carencia de un programa de estandarización dificulta el uso de la HbA1c como herramienta diagnóstica de diabetes. Además, no se conocen en detalle cuáles son los métodos más utilizados ni su confiabilidad. Sin embargo, su utilidad para evaluar el control metabólico de los pacientes con diabetes es clara, y muchas veces las decisiones terapéuticas se fundamentan en ella, principalmente para determinar si el paciente alcanza las metas de control establecidos²¹.

Siguiendo con el laboratorio, también permite determinar enfermedad renal, siendo sin dudas, por lo explicado anteriormente, uno de los elementos que más ayuda a la estratificación del riesgo. Permite determinar si el paciente presenta o no un daño renal grave y por lo tanto determinar si el paciente es de alto o muy alto riesgo.

El perfil lipídico ayuda a definir si el paciente tiene dislipemia y por lo tanto lo ubica en una categoría de al menos alto riesgo. Además, es uno de los pocos factores de riesgo cuya meta es diferente según el riesgo establecido^{18,19}. Se deben dosar el c-Total, el c-HDL y triglicéridos y de ser necesario el c-LDL (cuándo no pueda estimarse por fórmula de Friedewald), y estimar el colesterol no HDL, que es un equivalente del dosaje de apoB. El remanente de colesterol ayuda a identificar pacientes con riesgo residual aumentado²².

Un ECG en reposo puede detectar infarto de miocardio silente en el 4% de los pacientes con DM2, lo que se ha asociado con un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular y mortalidad total entre los varones, pero no en las mujeres. El aumento de la frecuencia cardiaca se asocia con riesgo de enfermedad cardiovascular tanto en pacientes con diabetes tipo 1 como en diabetes tipo 2. Además, la baja variabilidad de la frecuencia cardiaca en reposo (un marcador de neuropatía autonómica diabética) se ha asociado con un riesgo aumentado de mortalidad cardiovascular y eventos coronarios no fatales¹⁹.

La ecocardiografía es el primer método de elección para determinar alteraciones estructurales y funcionales del corazón en pacientes con diabetes. El aumento de la masa del ventrículo izquierdo, la disfunción diastólica y alteración

de la deformación del ventrículo izquierdo, se asocian con peor pronóstico. Un estudio de 2 grandes cohortes de pacientes con diabetes asintomáticos demostró que aquellos con menor masa del ventrículo izquierdo, diámetros auriculares izquierdos más pequeños y presiones de llenado más bajas, tenían menos necesidad de hospitalización o muerte en comparación con los pacientes con disfunción diastólica o hipertrofia del ventrículo izquierdo^{18,19,23}.

Si bien no están recomendados otros métodos de imagen en este documento, es importante considerar la realización de estudios no invasivos que permiten diagnosticar enfermedad vascular subclínica y de esta manera estratificar a pacientes como de muy alto riesgo, lo que implica metas y estrategias terapéuticas diferentes.

El índice tobillo/brazo es el cociente de las presiones sistólicas de tobillo/brazo para cada miembro inferior. Un valor inferior a 0,9 indica la existencia de una estenosis mayor del 50% entre la aorta y las arterias distales de la pierna, con alta especificidad (90%) y una sensibilidad aceptable (79%); lo que permite identificar enfermedad arterial periférica significativa que puede cursar de modo silente o con síntomas mal definidos²⁴.

El Ecodoppler carotídeo o eco doppler vascular de miembros inferiores son métodos no invasivos ampliamente utilizados en la práctica habitual.

Aunque la cuantificación del grosor íntima-media carotídeo medido por ecografía ha sido ampliamente utilizado para evaluar la evolución del proceso aterosclerótico e incluso el beneficio del tratamiento, en la actualidad su uso no está recomendado para la estratificación del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes. No así la existencia de una placa carotídea o arterial de miembros inferiores. Se considera placa medida por ecografía al engrosamiento focal mayor del 50% de la pared del vaso que lo rodea, o a un engrosamiento miointimal mayor a 1,5 mm que protruye en la luz adyacente. Con el doppler vascular no solo se valora su presencia sino también el número, el tamaño, la irregularidad y la ecodensidad, características que se asocian también con el riesgo de complicaciones cardiovasculares en los territorios cerebral y coronario^{24,25}.

HIPERGLUCEMIA

El tratamiento farmacológico de la hiperglucemia debe estar acompañado de un enfoque de conductas saludables desde el diagnóstico.

La elección de los hipoglucemiantes debe estar dirigida por el perfil individual de la persona con diabetes tipo 2 (*Tabla 3*), teniendo en cuenta entre otros: presencia de comorbilidades, el contexto y preferencias del paciente que incluya un enfoque multifactorial de la patología, con un control óptimo de los distintos factores de riesgo cardiovascular (peso, presión arterial, lípidos, tabaquismo).

En general, para el tratamiento de la hiperglucemia, la metformina sigue siendo el agente de elección en la mayoría de las personas con diabetes, ya que además de su eficacia hipoglucemiante, también ha demostrado falta de

TABLA 3.

Metas de control en pacientes con Diabetes Mellitus

Hiperglucemia ^{2,10,11}
Metas de control: Individualizar según edad y comorbilidades, expectativa de vida, minimizando el riesgo de hipoglucemia.
<ul style="list-style-type: none"> HbA1C < 7 % (con una meta entre 6,5-8 % según corresponda) Glucemia en ayunas: 80-130 mg/dl; glucemia postprandial < 180 mg/dl.

aumento de peso y riesgo mínimo de hipoglucemia. En éste sentido, es necesario prestar especial atención a las poblaciones en las que la hipoglucemia es más peligrosa, por ejemplo, las personas con fragilidad, en las que hay que priorizar los agentes sin dicho riesgo.

Considerando que la búsqueda del control glucémico y la búsqueda de la protección de órganos como el corazón y el riñón son complementarios, los médicos no deben centrar más la discusión sobre la elección de fármacos por su efecto hipoglucemiante sino en la protección de dichos órganos.

En esa línea de pensamiento se desarrollan las guías actuales de tratamiento de las personas con diabetes, en las que la prioridad es la atención y disminución del riesgo cardiovascular de los pacientes (visión cardiocéntrica en lugar de glucocéntrica) ya que como lo muestran distintos registros, es poco común que los pacientes padezcan sólo DM2 aislada sin otras afecciones cardiorenometabólicas, como lo evidenció un estudio poblacional en EEUU en 2015 donde más del 50 % de los pacientes padecía ≥ 3 factores de riesgo (únicamente el 6,4 % tenían sólo diabetes tipo 2 sin factores de riesgo), mencionando entre las condiciones individuales más prevalentes hipertensión arterial (83%), hiperlipidemia (81%) y enfermedad renal crónica (20%)²⁶.

Por otro lado, otro registro transversal en Atención Primaria arrojó cifras de prevalencia de factores de riesgo CV también elevadas, encontrando que la mayoría de los pacientes con Diabetes Mellitus 2 (53,4 %) tenían un riesgo muy alto de eventos cardiovasculares fatales²⁷.

En ese sentido, el estudio Capture puso en relieve que más del 40% de los pacientes con diabetes en atención primaria de nuestro país, tienen enfermedad cardiovascular establecida, siendo aproximadamente el 85% de la misma de origen aterosclerótico³.

En base a esto e independientemente del nivel de HbA1c o del uso de otros agentes hipoglucemiantes, a todas las personas con diabetes y enfermedad cardiovascular establecida o subclínica se les debe prescribir un agente con beneficio cardiovascular comprobado ya sea AR GLP-1 o iSGLT2. La evidencia de los beneficios cardiovasculares de AR GLP-1 e iSGLT2 es variable, dependiendo del estudio y de los diseños poblacionales de los mismos. Sin embargo los análisis de sensibilidad muestran que no hay diferencia significativa entre los grupos con o sin enfermedad cardio-

TABLA 4.

Estrategias terapéuticas en el paciente con Diabetes Mellitus

Tratamiento farmacológico
<ul style="list-style-type: none"> Sin ECV/renal establecida ni indicadores de alto riesgo CV: Cambio en el estilo de vida + metformina (500-2000mg/d). Minimizar hipoglucemia y considerar descenso de peso corporal al elegir el hipoglucemiante. Con ECV/renal establecida y/o indicadores de alto riesgo CV, ERC o IC: Cambio en el estilo de vida + considerar la elección de fármacos con protección CV independientemente de la HbA1c, o uso de metformina. <ul style="list-style-type: none"> - arGLP-1 (Liraglutida 1,8mg/d, Semaglutida 0,5/ 1mg/d, Dulaglutida 1,5mg/d) -iSGLT-2 (empagliflozina 10/25mg/d, dapagliflozina 10mg/d, canagliflozina 100-300mg/d.)

vascular establecida. Debido a esto las guías también los recomiendan en pacientes con distintos factores de riesgo y alto o muy alto riesgo cardiovascular.

Sin embargo, la eficacia comparativa de las dos clases de drogas han sido evaluadas en distintos meta-análisis recientes, encontrando que, en personas con diabetes tipo 2, los iSGLT2 fueron superiores en la reducción de hospitalización por IC y en personas con enfermedad renal crónica (filtrado glomerular estimado <60 ml/min por 1,73 m² o cociente albúmina/creatinina >3,0 mg/mmol [>30 mg/g]), mientras que AR GLP-1 aparecieron más eficaces en la disminución del riesgo de accidente cerebrovascular así como en la reducción del exceso de peso²⁸.

No se observaron diferencias importantes entre las dos clases de fármacos en términos de tasas de mortalidad y otros resultados cardiovasculares.

Por tanto, en todas las personas con diabetes, el objetivo de la protección de órganos con iSGLT2 o AR GLP-1 debe ser independiente de las terapias hipoglucemiantes de fondo (*Tabla 4*).

En el contexto de recursos limitados, podría ser necesario priorizar los grupos de mayor riesgo para el acceso a estos agentes, considerando no sólo la reducción del riesgo relativo, sino priorizando aquellos pacientes en que estas intervenciones muestren una mayor reducción del riesgo absoluto.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y DIABETES

La hipertensión arterial es el factor de riesgo cardiovascular más prevalente en las personas con DM2.

Basados en los resultados de estudios como ACCORD-BP (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes- Blood Pressure*)²⁹ o HOT (*Hypertension Optimal Treatment*)³⁰, e incluso ADVANCE (*Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation*) tanto en el estudio original como en su seguimiento³¹, es que se considera necesario tratar farmacológicamente a los pacientes con Diabetes Mellitus

a partir de los valores umbrales persistentes ≥ 140 mmHg y/o ≥ 90 mmHg de presión arterial sistólica o diastólica, respectivamente.

Como aproximadamente la mitad de todos los pacientes con hipertensión y diabetes tratados todavía no tienen una PA sistólica <140 mmHg; el objetivo principal debe ser llevar a estos valores de forma segura y sin efectos secundarios indeseables que los obliguen a suspender el tratamiento³². Se debe considerar el objetivo de disminuir la presión arterial sistólica por debajo de 130 mmHg para prevención del ictus, y también en aquellos pacientes con un riesgo cardiovascular elevado o que tengan una nefropatía diabética asociada con niveles elevados de albuminuria (siempre que no sean pacientes frágiles). No está demostrado beneficio con presión arterial diastólica menor a 70 mmHg por lo que no debe tenerse como objetivo.

Se debe evitar la inercia terapéutica por lo que el tratamiento NO debe demorarse una vez hecho el diagnóstico.

Si el paciente con DM2 presentan albuminuria como expresión de daño renal con relación albúmina/creatinina entre 30-299 mg/g o ≥ 300 mg/g, será un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de angiotensina 2 (ARA2) el fármaco de primera elección para reducir el riesgo de progresión de enfermedad renal.

En caso que no hubiera manifestación de afectación renal, el tratamiento antihipertensivo se puede iniciar con IECA o ARA2 o en su defecto con antagonistas cálcicos dihidropiridínicos o diuréticos (de preferencia Clortalidona o Indapamida), sugiriéndose en los pacientes con diabetes dado su mayor riesgo cardiovascular basal, iniciar con terapia

TABLA 5.

Abordaje terapéutico en Hipertensión Arterial en el paciente con Diabetes Mellitus

Hipertensión arterial
El control de la presión arterial (PA) en pacientes con DM disminuye el riesgo de eventos CV ^{2,10,11} .
Objetivos de tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> • PA $< 140/90$ mmHg. • Idealmente: PA $< 130/80$ mmHg. en pacientes no frágiles[#]
Terapia no farmacológica: descenso del peso corporal, si tiene sobrepeso/obesidad, dieta DASH y actividad física.
Tratamiento farmacológico: IECA* o ARA II* + antagonistas cálcicos dihidropiridínicos y/o diurético (tiazidas o similtiazídicos ^α) según situación clínica (CV/renal).
Para alcanzar las metas, la mayoría de los pacientes requerirán combinaciones de 2 o + fármacos.

*: de elección, pero no en combinación, deberán monitorearse la función renal y los niveles de potasio, #: Paciente frágil: Se define por la presencia de tres o más de los siguientes criterios: pérdida de peso involuntaria, agotamiento autoinformado, debilidad (medida por la fuerza de agarre), velocidad de marcha lenta y poca actividad física. α : clortalidona, indapamida.

combinada, preferiblemente en un solo comprimido con el propósito de mejorar adherencia y persistencia a la vez que reducir el riesgo de eventos cardiovasculares³³.

Los pacientes con hipertensión que no alcancen los objetivos de presión arterial con tres clases de medicamentos antihipertensivos (incluido un diurético) deben ser considerados para la terapia con antagonistas de los receptores de mineralocorticoides³⁴.

En todos los casos el tratamiento con drogas deberá acompañarse de modificación al estilo de vida, descenso de peso en caso de sobrepeso/obesidad, dieta hiposódica (por ejemplo dieta DASH), y actividad física (Tabla 5).

DIABETES Y DISLIPIDEMIA

La dislipidemia de los sujetos con DM2 consiste típicamente en la presencia de triglicéridos elevados en ayuno con mayor excursión postprandial, reducción de los niveles de c-HDL y alteraciones lipoproteicas cualitativas, tanto de las LDL como de las HDL.

El control glucémico adecuado del paciente con DM2 mejora las alteraciones lipoproteicas en gran medida. El tratamiento hipolipemiante es clave para reducir el riesgo cardiovascular y la estrategia debe estar regida por el riesgo absoluto.

La reducción del riesgo cardiovascular que se consigue con las estatinas radica principalmente en la disminución del c-LDL, aunque Rosuvastatina, Atorvastatina y Pitavastatina también reducen las concentraciones de TG y mejoran el c-HDL.

Dislipidemia		
Objetivos del tratamiento ^{2,10,11} .		
	Meta ideal c-LDL	Meta c-no HDL
DM sin otros factores de riesgo CV ni daño de órgano blanco	< 100 mg/dl y reducción $\geq 50\%$ del basal	< 130 mg/dl
DM + otros factores de riesgo CV o daño de órgano blanco	< 70 mg/dl y reducción $\geq 50\%$ del basal	< 100 mg/dl
DM + ECV	< 55 mg/dl y reducción $\geq 50\%$ del basal	< 85 mg/dl

Tratamiento Farmacológico:

Primera línea: Tratamiento estatinas de alta potencia: Atorvastatina 40-80 mg, Rosuvastatina 20-40 mg.

En enfermedad cardiovascular establecida: si no se alcanza objetivo c-LDL con estatina: agregar Ezetimibe y luego un iPCSK9.

Fibratos: Indicado en hipertrigliceridemia > 500 mg/l para prevenir pancreatitis.

Selección del fármaco

Las guías de práctica clínica recomiendan disminuir el c-LDL al menos un 50% con el uso de estatinas de alta eficacia en los pacientes con enfermedad cardiovascular (clínica o subclínica) con DM2. La utilización de una u otra estatina dependerá de su eficacia y del porcentaje requerido de reducción de c-LDL. También es importante tener en cuenta la seguridad del fármaco y la vía involucrada en el catabolismo de cada estatina para evitar interacciones farmacocinéticas; Atorvastatina y Simvastatina utilizan la vía metabólica CYP3A4, mientras que Rosuvastatina, Pitavastatina y Pravastatina no son catabolizadas por esta vía.

Estatinas

Son fármacos seguros y eficaces que actúan disminuyendo la síntesis endógena de colesterol mediante la inhibición competitiva de la enzima HMG-CoA reductasa. Previenen de manera efectiva los eventos CV y reducen la mortalidad³⁵. Son la primera línea del tratamiento hipolipemiente en pacientes diabéticos y, basándose en su nivel de riesgo cardiovascular, se indicará tratamiento de moderada o alta intensidad según aplique.

Un análisis conjunto de 5 ensayos de ecografía intravascular mostró que la reducción intensiva del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad con estatinas, en pacientes diabéticos, mejoró la tasa de progresión de la placa³⁶.

En prevención primaria con estatinas, un meta-análisis con 20% de pacientes diabéticos, constató una disminución de 21% de eventos cardiovasculares mayores por cada 39 mg/dl de descenso del c-LDL³⁷.

En prevención secundaria, una revisión de 27 estudios mostró que los beneficios de la terapia con estatinas serían similares en ambos sexos³⁸.

A pesar que un meta-análisis evidenció una asociación causal entre el uso de estatinas y un aumento del 9% del riesgo de desarrollar nueva DM, sobre todo en pacientes de mayor edad, los autores señalaron que dicho riesgo era bajo en comparación con el beneficio obtenido en la reducción de eventos coronarios³⁹.

Ezetimibe

Es una droga segura y bien tolerada. Actúa inhibiendo la absorción intestinal del colesterol. Su blanco molecular es el transportador de esteroles Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) responsable de la captación intestinal de colesterol y fitoesteroles. Adicionado a estatinas aumenta la magnitud de la reducción del c-LDL en aproximadamente un 19 a 23% promedio⁴⁰.

En el estudio IMPROVE-IT, el beneficio de agregar ezetimibe a la estatina en pacientes con síndrome coronario agudo y c-LDL de 50 a 125 mg / dl, pareció mayor entre los pacientes con DM. Las mayores reducciones relativas se dieron en IM (24%) y en accidente cerebrovascular isquémico (39%). Estos hallazgos apoyan el uso de terapia intensiva combinada en pacientes con Diabetes Mellitus y eventos cardiovasculares⁴¹.

IPCSK9

Prolongan la actividad del receptor de LDL al unirse a la PCSK9, de esa manera reducen en más de un 50% el c-LDL. Sumados a estatinas de moderada a alta intensidad y ezetimibe, disminuyeron el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad aterosclerótica estable e inestable. El estudio FOURIER (con 40 % de diabéticos), el agregado de Evolocumab redujo el c-LDL en un 59%. Durante el seguimiento se constató una reducción del riesgo relativo del 17% para el resultado combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hospitalización por angina o revascularización⁴².

El estudio ODYSSEY DM-INSULIN en pacientes con DM1 y DM2, el agregado de alirocumab a estatinas a dosis máxima tolerada produjo reducciones significativas del c-LDL en diabéticos con alto riesgo cardiovascular⁴³.

En pacientes con DM2 que presentaban un síndrome coronario agudo, el uso de Alirocumab mostró una reducción de aproximadamente del doble en los eventos cardiovasculares⁴⁴.

Fibratos

Los pacientes con DM2 tienen un alto riesgo de enfermedad cardiovascular en parte debido a la hipertrigliceridemia y al c-HDL bajo.

Estudios como FIELD y ACCORD, comprobaron que el agregado de fenofibrato no redujo las tasas de eventos cardiovasculares fatales, IAM no fatal o accidente cerebrovascular no fatal. Solamente un análisis de subgrupos sugirió un posible beneficio en pacientes con TG \geq 204 mg / dl y c-HDL \leq 34 mg / dl. El seguimiento extendido por 5 años de los participantes del ensayo ACCORD confirmó lo antes citado^{45,46}.

El estudio PROMINENT, no demostró beneficio cardiovascular con el descenso de triglicéridos con Pemafibrato en pacientes con DM2⁴⁷.

Tratamiento farmacológico

- Primera línea: tratamiento estatinas de alta potencia: Atorvastatina 40-80mg, Rosuvastatina 20- 40mg.*
- ECV establecida: si no se alcanza objetivo c-LDL con estatinas: agregar ezetimibe y luego un iPCSK9.
- Fibratos: indicados en hipertrigliceridemia > 500 mg/L para prevenir pancreatitis.

*Considerar ajuste posológico de los fármacos acorde a la función renal.

Omega-3

El Estudio REDUCE-IT evaluó a pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o diabetes que recibían terapia con estatinas y presentaban triglicéridos moderadamente elevados. El ensayo mostró que los pacientes que recibieron 4 g / día de etil ecosapentanóico redujeron el riesgo relativo de la variable principal combinada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular

no fatal, revascularización coronaria o angina inestable en 25% y una reducción absoluta del riesgo de 4,8%⁴⁸.

Dado que no existen datos similares con otros ácidos grasos omega-3 estos beneficios no deben extrapolarse a otros productos.

Efecto de la estatina sobre la glucemia

El uso de estatinas se asocia con un leve incremento de la incidencia de nuevos casos de Diabetes Mellitus en pacientes predispuestos, el cual varía entre el 9 y el 12%. Existen algunas características clínicas que favorecen este efecto: sobrepeso, glucemia basal aumentada, historia de DM2 en familiares de 1° y 2° grado, tipo de estatina y dosis utilizada. Aunque los beneficios cardiovasculares del tratamiento superan el riesgo de desarrollar DM2, es aconsejable en este grupo de sujetos evitar dosis elevadas de estatinas potentes, intensificar las modificaciones terapéuticas del estilo de vida y monitorear los niveles de glucemia. Según datos actuales, las estatinas con menor efecto sobre la glucemia son Pravastatina y Pitavastatina.

DIABETES Y SOBREPESO/OBESIDAD

La obesidad es el factor de riesgo más importante para la aparición de DM2. El 90% de las personas con diabetes tipo 2 también padece sobrepeso y obesidad. En el caso de las personas con obesidad, el riesgo de padecer diabetes es tres veces mayor al de las personas que no tienen obesidad.

En todo el mundo la mayoría de los casos de DM2 se atribuyen a la obesidad, las dos enfermedades juntas aumentan incluso siete veces el riesgo de mortalidad. La Organización Mundial de la Salud declaró que la obesidad es el mayor problema crónico de salud en todo el mundo, superando recientemente a la desnutrición; estimaciones para 2030 reflejan que alrededor de 60% de la población mundial podría tener sobrepeso u obesidad.

Las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Canadiense de la Obesidad describen a la misma como una puerta de entrada a la mala salud, siendo una enfermedad progresiva con un papel central para la aparición de otras enfermedades no transmisibles (Enfermedad Crónica del tejido Adiposo)⁴⁹.

Reducción de peso

La reducción de peso habitualmente se evaluaba como estrategia para mejorar la HbA1c y reducir el riesgo de complicaciones relacionadas con el peso en sí mismo. Sin embargo, recientemente se sugirió que una pérdida de peso de 5-15% debería ser un objetivo primario de tratamiento en muchas de las personas que conviven con Diabetes tipo 2. Una mayor magnitud de pérdida de peso confiere mejores resultados. Pérdidas de peso entre 5-10% confiere mejoras metabólicas importantes, pérdidas de peso de 10-15% o más pueden tener efecto modificador sobre la enfermedad e inclusive lograr una remisión de la diabetes, definida como niveles de glucosa normales por 3 meses o más en ausencia de terapia farmacológica en el reporte del consenso 2021.

Manejo del peso más allá de las intervenciones del estilo de vida.

Medicación para pérdida de peso en Diabetes tipo 2

La medicación para la pérdida de peso es efectiva en conjunto con las intervenciones del estilo de vida y los comportamientos saludables, tanto para el manejo del peso como para el control de los niveles de glucosa en pacientes con diabetes. Nuevas terapias han demostrado alta eficacia en el manejo del peso de los pacientes con Diabetes tipo 2.

El estudio STEP 2 sobre el Efecto del tratamiento con Semaglutida en personas con obesidad⁴⁹, Semaglutida 2.4mg subcutáneo una vez a la semana, sumado a intervenciones del estilo de vida, demostró, contra placebo, mejor resultado con descenso de peso de 9.6% además de un muy buen control de HbA1c en 2/3 de los pacientes.

El estudio SCALE⁵¹ analizó Liraglutide 3 mg e incluyó pacientes con IMC elevado, que no tenían diabetes, pero si podían presentar datos compatibles con prediabetes, con un diseño muy interesante concluyó que Liraglutide 3 mg en conjunto con dieta y ejercicio se asoció a reducción de peso y mejora del control metabólico.

Tirzepatide, un nuevo Polipéptido insulínico glucosa-dependiente y agonista GLP-1 a dosis semanales de 5,10, y 15 mg redujo el peso corporal en 15%, 19.5% y 20.9%, respectivamente comparado con placebo⁵¹.

Sobrepeso/obesidad ^{2,10,11}

- Se recomienda reducción del 5-10% del peso corporal.
- Dieta Mediterránea o similar. Considerar reducción calórica (acorde al valor calórico total).
- 30-45gr de fibra diarios, preferiblemente de granos enteros.
- Restricción de grasas saturadas, colesterol dietario y ácidos grasos trans, proporciones adecuadas de grasas mono/poliinsaturadas. Estanoles y esteroides vegetales (1,6 a 3 gr/d).
- Proteínas: Acorde con la función renal (0,8- 1 gr/kg peso teórico en TFGe normal) Consulta con nutricionista para evaluar calidad proteica.
- Reducir consumo de sodio (< 2300 mg/día)
- **Actividad física:** según posibilidad individual y presencia o ausencia de complicaciones. Se recomienda grado moderada a vigorosa, en combinación de ejercicio aeróbico y resistencia, ≥150 minutos por semana. Monitorear glucosa antes y después del ejercicio especialmente si el paciente está en tratamiento con SU o insulina. **Evaluación cardiovascular.**
- Considerar indicar medicación aprobada para descenso de peso:
 - Liraglutida 3mg/d, Orlistat 120mg/d, naltrexona/bupropión 8/90mg (Dosis máxima 32 mg/360 mg)).
 - Cirugía bariátrica si IMC ≥ 40 kg/m² (considerar si IMC 35-39 kg/m² con hiperglucemia mal controlada pese a terapia óptima).

ANTIAGREGANTES EN DIABETES MELLITUS

La DM2 es un factor de riesgo independiente de aterotrombosis y también de trombosis tras intervenciones vasculares⁵². Las personas con DM2 tienen una mayor carga de placa aterosclerótica promedio, sumado a que los marcadores de activación de plaquetas están aumentados⁵³. Los efectos de la hiperglucemia en las plaquetas incluyen una mayor expresión de GPIIb/IIIa y P2Y₁₂ y una reducción de la fluidez de la membrana plaquetaria^{54,55}, el recambio de plaquetas se acelera y aumenta la reactividad plaquetaria inicial⁵⁶, entre otras modificaciones relacionadas a su actividad, que se adicionan a condiciones metabólicas como la obesidad, la dislipidemia y la inflamación sistémica que también contribuyen al riesgo de trombosis.

A pesar de este ambiente protrombótico, los pacientes con DM2 tienen un riesgo paradójico aumentado de sangrado, particularmente después de un síndrome coronario agudo⁵⁷.

De modo que la indicación de terapia antiplaquetaria no dista en general de las recomendaciones generales relacionadas a los niveles de prevención, con excepción de algunas situaciones especiales.

Recomendaciones

Prevención Primaria

1. La terapia con aspirina (75–162 mg/día) se puede considerar como una estrategia de prevención primaria en aquellos pacientes con diabetes que tienen un mayor riesgo cardiovascular, después de una discusión exhaustiva con el paciente sobre los beneficios frente al aumento comparable del riesgo de hemorragia⁵⁸,

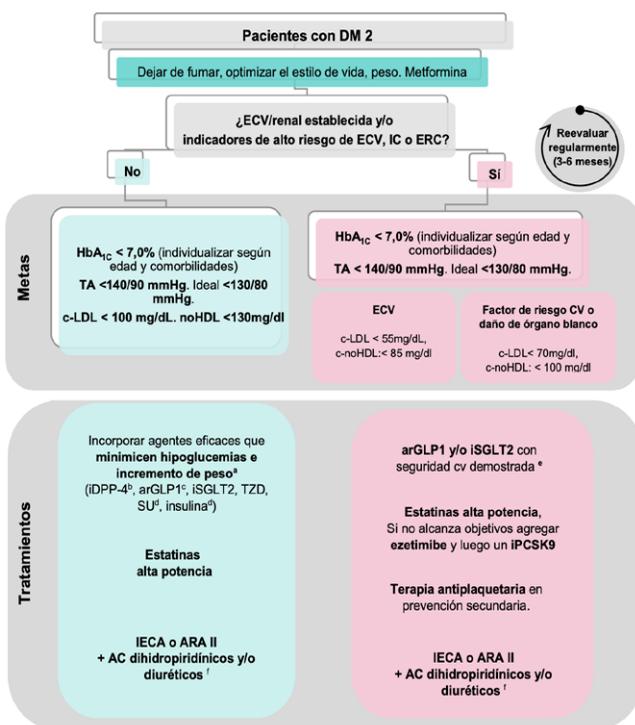
Prevención secundaria

- Usar la terapia con aspirina (75–162 mg/día) como estrategia de prevención secundaria en personas con diabetes y antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica⁵⁹.
- Para pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y alergia documentada a la aspirina, se debe usar Clopidogrel (75 mg/día).
- La terapia antiplaquetaria doble (con aspirina en dosis bajas y un inhibidor de P2Y₁₂) es razonable durante un año después de un síndrome coronario agudo y puede tener beneficios más allá de este período⁶⁰.
- Se debe considerar el tratamiento a largo plazo con terapia antiplaquetaria dual para pacientes con intervención coronaria previa, alto riesgo isquémico y bajo riesgo de sangrado para prevenir eventos cardiovasculares adversos mayores^{61,62}.
- La terapia combinada con aspirina más dosis bajas de Rivaroxaban se debe considerar para pacientes con enfermedad arterial coronaria y/o periférica estable y bajo riesgo de hemorragia para prevenir eventos adversos importantes en las extremidades y cardiovasculares⁶³.

Terapia antiplaquetaria^{2,10}

- En pacientes con ECV establecida (prevención secundaria) está indicado aspirina en bajas dosis (rango de 75 a 162 mg/día)
- En prevención primaria considerar el uso de aspirina en pacientes de alto riesgo CV con bajo riesgo de sangrado.

Algoritmo sugerido de manejo de los pacientes con DM2 y riesgo cardiovascular



a. Basado en las comorbilidades, factores y necesidades centradas en el paciente. b. iDPP-4 si no están en tratamiento con arGLP1. c. Al iniciar con un arGLP1 suspender el iDPP-4 y considerar reducir dosis de otros hipoglucemiantes e insulinas. d. Para SU e Insulinas basal considerar agentes con el menor riesgo de hipoglucemia. e. Si la HbA_{1c} continúa fuera de objetivos, considerar tratamientos basados en las comorbilidades, factores y necesidades centradas en el paciente. f. Tiazidas, simil-tiazídicos según situación clínica.

BIBLIOGRAFIA

- Documento conjunto: Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA), Sociedad Argentina de Lípidos (SAL), Federación Argentina de Cardiología (FAC), Sociedad Argentina de Nefrología (SAN). Alta prevalencia de complicaciones cardiovasculares y renales en personas con diabetes tipo 2 en Argentina. Disponible en <https://www.fac.org.ar/prensa/institucionales/2022/pdf/Documento%20intersocietario.%20DM2%20%20ECV.%20V11.pdf> Acceso 27 de Enero de 2022.

2. Giorgi, MA, Litwak LE, Sanabria H, et al. Consenso de Manejo del paciente con Diabetes Mellitus y Patología Cardiovascular. Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Arg Cardiol* **2020**; 88:1 - 58.
3. Dieuzeide G, Waitman J, Pugnaroni Rodríguez N, et al. Estudio CAPTURE: resultados argentinos sobre prevalencia de enfermedad cardiovascular en Diabetes Mellitus tipo 2. *Medicina (B Aires)* **2022**; 82: 398 - 407.
4. Luongo AM, Milrad SA, Ruiz-Morosini ML. Tratamiento y adherencia en Diabetes Mellitus tipo 2 ¿Cuántos logran el objetivo glucémico en Argentina? *Rev ALAD* **2016**; 6: 111 - 120.
5. Walter D, Frechtel G, Gorbán de Lapertosa S, et al. Estudio DISCOVER en la población argentina. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes* **2020**; 54: 31 - 38.
6. Chan JC, Gagliardino JJ, Baik SH, et al. Multifaceted determinants for achieving glycemic control: the International Diabetes Management Practice Study (IDMPS). *Diabetes Care* **2009**; 32: 227 - 233.
7. Forte EH, Buso CJ, Duczynski P, et al. Características clínicas y control cardiometabólico de personas con diabetes en el consultorio de cardiología en la República Argentina. *Rev Arg Cardiol* **2020**; 88: 496 - 502.
8. Giménez S. Toma de posición sobre los agonistas del receptor de GLP-1. *Rev Fed Arg Cardiol* **2021**; 50 (Suplemento 2): 4 - 10.
9. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* **2021**; 42: 3227 - 3337.
10. Standards of Medical Care in Diabetes—2022. American Diabetes Association. *Diabetes Care* **2021**; 45: S1 - S2.
11. Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Argentina: Ministerio de Salud; **2019**. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000001444cnt-2019-04_4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo.pdf.
12. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 DM. *N Engl J Med* **2017**; 376: 1407 - 1418.
13. N Sarwar, P Gao, SR Seshasai, R Gobin, et al. The Emerging Risk Factors Collaboration, Diabetes Mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies, *Lancet* **2010**; 375: 2215 - 2222.
14. Prevention of cardiovascular disease: guidelines for assessment and management of total cardiovascular risk. World Health Organization. Disponible en: www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/Prevention_of_Cardiovascular_Disease/en
15. Cómo optimizar la evaluación del riesgo de cardiovascular, HEARTS en las Américas. <https://www.paho.org/cardioapp/web/#/description> Acceso 20 de Enero de **2023**.
16. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with EASD. The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* **2020**; 4: 255 - 323.
17. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* **2021**; 42: 3227 - 3337.
18. Gnatiuc L, Herrington WG, Halsey J, et al. Prospective Studies Collaboration, Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Sex specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* **2018**; 6: 538 - 546.
19. Forte EH, Buso CB, Duczynski P, et al. Características clínicas y control cardiometabólico de personas con diabetes en el consultorio de cardiología en la República Argentina *Rev Arg Cardiol* **2020**; 88: 517 - 524
20. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, 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: 302 - 316.
21. Gómez-Pérez FJ, Aguilar CA, Almeda P, et al. HbA1c for the Diagnosis of Diabetes Mellitus in a Developing Country. *Arch Med Res* **2010**; 41: 302 - 308.
22. Ponte-Negretti CI, Wyss FS, Piskorz D, et al. Consenso latinoamericano para el manejo del riesgo residual cardiometabólico. Consenso realizado por la Academia Latinoamericana de Lipidología y Riesgo Cardiometabólico (ALALIP), con el aval de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC), la Sociedad Interamericana de Aterosclerosis (IAS) y el Colegio Panamericano de Endotelio (PACE) *Arch Cardiol Mex* **2022**; 92: 99 - 112.
23. Ernande L, Audureau E, Jellis CL, et al Clinical Implications of Echocardiographic Phenotypes of Patients with Diabetes Mellitus *J Am Coll Cardiol* **2017**; 70: 1704 - 1716.
24. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, et al Estándares SEA 2022 para el control global del riesgo cardiovascular. *Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis* **2022**; 34: 130 - 179.
25. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* **2008**; 21: 93 - 111.
26. Arnold SV, Kosiborod M, Wang J, et al. Burden of cardio-renal-metabolic conditions in adults with type 2 diabetes within the Diabetes Collaborative Registry. *Diab Obes Metab* **2018**; 20: 2000 - 2003.
27. Cebrián-Cuenca AM, Mata-Cases M, Franch-Nadal J, et al. Half of patients with type 2 Diabetes Mellitus are at very high cardiovascular risk according to the ESC/EASD: data from a large Mediterranean population. *Eur J Prev Cardiol* **2022**; 28: e32 - e34.
28. Giugliano D, Longo M, Signorriello S, et al. The effect of DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiorenal outcomes: a network meta-analysis of 23 CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* **2022**; 21: 42.
29. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* **2010**; 362: 1575 - 1585.
30. The Hypertension Optimal Treatment Study (the HOT Study). *Blood Press* **1993**; 2: 62 - 68.
31. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *New Engl J Med* **2014**; 371: 1392 - 1406.
32. Kjeldsen SE, Mariampillai JE, Nilsson PM. Optimal Blood Pressure Target in Diabetic and Nondiabetic Hypertensive Patients. *Circ Res* **2018**; 123: 528 - 530.
33. Rea F, Corrao G, Merlino L, et al. Initial Antihypertensive Treatment Strategies and Therapeutic Inertia. *Hypertension* **2018**; 72: 846 - 853.

34. 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.
35. Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre Diagnóstico y Tratamiento de las Dislipemias en Adultos 2019. Disponible en https://www.sociedadargentinadelipidos.com/_files/ugd/c4ab3f_2ce3bebd47774974855fc7e13ee1b8f7.pdf Acceso 20 de Enero de 2022.
36. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, et al. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 255 - 262.
37. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117 - 125.
38. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385: 1397 - 1405.
39. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735 - 742.
40. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387 - 2397.
41. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018; 137: 1571 - 1582.
42. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 941 - 950.
43. Leiter LA, Cariou B, Müller-Wieland D, et al. Efficacy and safety of alirocumab in insulin-treated individuals with type 1 or type 2 diabetes and high cardiovascular risk: The ODYSSEY DM-INSULIN randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 1781 - 1792.
44. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 618 - 628.
45. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009; 32: 493 - 498.
46. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563 - 1574.
47. Pradhan AD, Glynn RJ, Fruchart JC, et al., on behalf of the PROMINENT Investigators. Triglyceride Lowering With Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2022; 387: 1923-1934.
48. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380: 11 - 22.
49. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ* 2020; 192: E875 - E891.
50. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al; STEP 2 Study Group. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397: 971 -984.
51. Astreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med* 2022; 387: 205 - 216.
52. Mi Y, Yan S, Lu Y, et al. Venous thromboembolism has the same risk factors as atherosclerosis: A PRISMA-compliant systemic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4495.
53. Patrono C, Rocca B. Measurement of Thromboxane Biosynthesis in Health and Disease. *Front Pharmacol* 2019; 10: 1244.
54. Soma P, Swanepoel AC, du Plooy JN, et al. Flow cytometric analysis of platelets type 2 diabetes mellitus reveals 'angry' platelets. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15: 52.
55. Watala C, Golański J, Boncler MA, et al. Membrane lipid fluidity of blood platelets: a common denominator that underlies the opposing actions of various agents that affect platelet activation in whole blood. *Platelets* 1998; 9: 315 - 327.
56. Neergaard-Petersen S, Hvas AM, Ajjan R, et al. Platelet count, platelet turnover and fibrin clot structure in patients with coronary artery disease. *Thromb Res* 2014; 133: 1161 - 1163.
57. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al; PLATO Study Group. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010; 31: 3006 - 3016.
58. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255 - 323.