

Diabetes & Cardiovascular Review SEMERGEN

Dirección editorial:
Dr. Antonio Ruiz García

Introducción

Página 2

La población con DM tiene de 2 a 4 veces más riesgo vascular que la población sin DM. La enfermedad vascular arteriosclerótica es la principal causa de muerte prematura en adultos con DM.

Manejo de los factores de riesgo

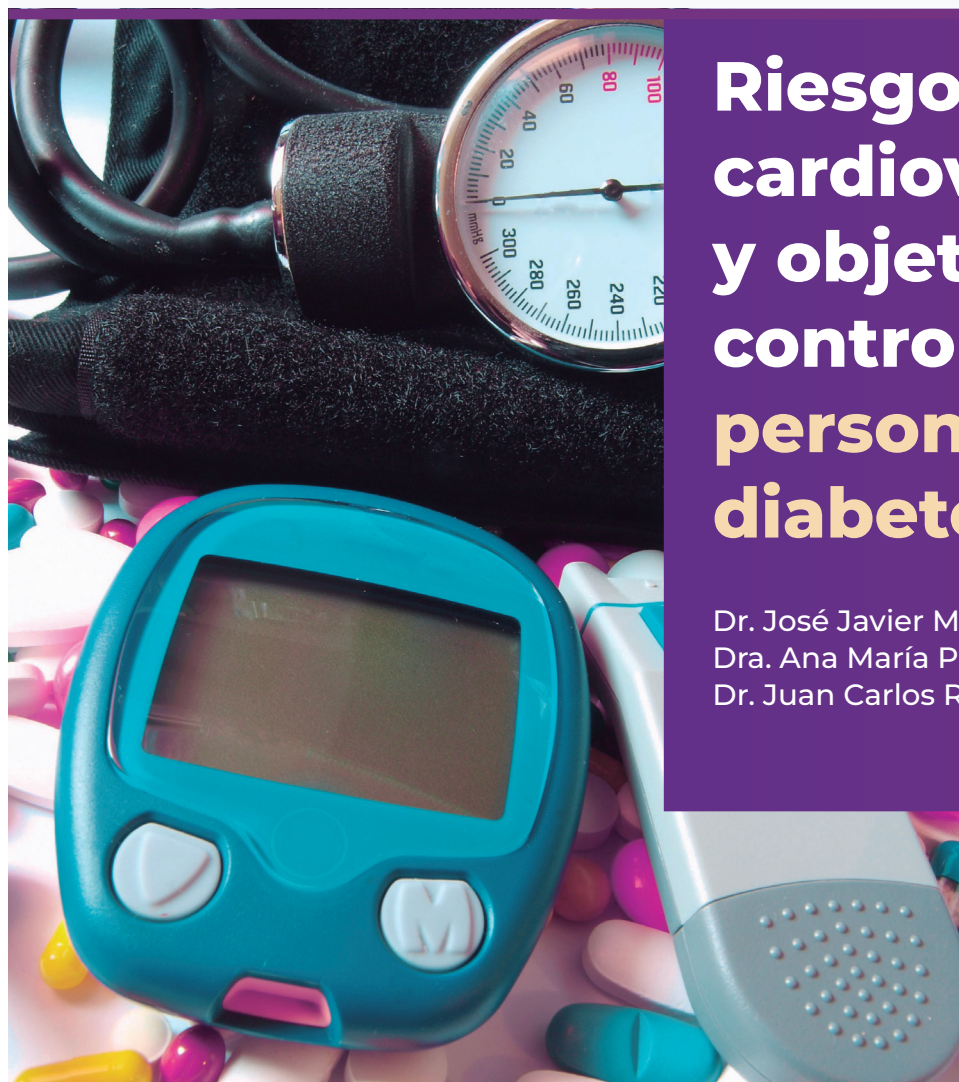
Página 4

En los pacientes con DM, la valoración del riesgo vascular incluye la duración de la DM, obesidad/sobrepeso, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo, antecedentes familiares de primer grado de ECV y ERC.

Nuevas estrategias de tratamiento

Página 9

Los medicamentos con combinaciones y los fármacos de larga duración resultan estrategias adecuadas para facilitar el cumplimiento terapéutico.



Riesgo cardiovascular y objetivos de control en las personas con diabetes mellitus

Dr. José Javier Mediavilla Bravo
Dra. Ana María Piera Carbonell
Dr. Juan Carlos Romero Vígara

ÍNDICE

- 01/ Resumen / Abstract
- 02/ Introducción
- 02/ Riesgo cardiovascular en las personas con diabetes
- 03/ Estratificación del riesgo cardiovascular en las personas con diabetes
- 04/ Manejo de los factores de riesgo cardiovascular en las personas con diabetes
- 05/ Objetivos de control en la diabetes mellitus tipo 2
- 09/ Nuevas terapias para reducir el riesgo cardiovascular y renal en las personas con diabetes
- 09/ La importancia de la adherencia terapéutica: estrategias de mejora
- 12/ Puntos clave
- 13/ Bibliografía

Título original:

Diabetes & Cardiovascular Review SEMERGEN. Riesgo cardiovascular y objetivos de control en las personas con diabetes mellitus

Dirección editorial:

Dr. Antonio Ruiz García. *Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Universitario Pinto. Pinto (Madrid). Profesor asociado de la Universidad Europea de Madrid. Miembro de los Grupos de Trabajo de Diabetes Mellitus, de Lípidos y de Hipertensión Arterial y Enfermedad Cardiovascular de SEMERGEN*



© de la edición de 2023: Agencia de Formación. Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)

Edita:



Passeig de Gràcia, 101, 1.º 3.ª
08008 Barcelona
euromedice@euromedice.net
www.euromedice.net

Depósito legal: B 12169-2022
ISSN: 2696-9467

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

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

La Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) es una sociedad científica de carácter profesional que tiene por objeto fundamental la promoción de la Medicina de Atención Primaria de Salud, colaborando en la mejora de la asistencia a la población, aumentando y perfeccionando la competencia profesional de los médicos dedicados a esta, fomentando la investigación, desarrollando la formación continuada y defendiendo los intereses profesionales y las legítimas aspiraciones de mejora en el ejercicio de la Medicina de Atención Primaria de Salud de sus socios, con arreglo a la legislación vigente y a los principios éticos.

SEMERGEN es sinónimo de formación continuada de calidad y de actualización de competencias, a través de sus múltiples recursos formativos, siempre basados en la excelencia y en el rigor científico.

SEMERGEN promueve, facilita e impulsa la mejora continua de la formación científica, técnica y humana de estudiantes de Medicina, médicos residentes de Medicina Familiar y Comunitaria y de los médicos de Atención Primaria en los distintos niveles académicos de grado, de especialización o de posgrado y a lo largo de toda su vida profesional, así como facilita el desarrollo profesional continuo del médico de familia, participando activamente en su elaboración, desarrollo y ejecución, garantizando su calidad.

Riesgo cardiovascular y objetivos de control en las personas con diabetes mellitus

Dr. José Javier Mediavilla Bravo¹, Dra. Ana María Piera Carbonell², Dr. Juan Carlos Romero Vígara³
Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. ¹Centro de Salud Burgos Rural. Burgos. ²Centro de Salud de Luanco. Gozón (Asturias). ³Centro de Salud de Corella. Corella (Navarra)

RESUMEN

La enfermedad cardiovascular sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad entre las personas con diabetes mellitus (DM) tipo 2. Los adultos con DM tienen de dos a cuatro veces más riesgo cardiovascular en comparación con adultos sin DM.

En las personas con DM, se deben evaluar los factores de riesgo cardiovascular al menos una vez al año para prevenir la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica, entre los que se incluyen duración de la DM, obesidad/sobrepeso, hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo, antecedentes familiares de primer grado de enfermedad cardiovascular prematura, enfermedad renal crónica y albuminuria.

Se recomienda un enfoque integral para la reducción del riesgo de complicaciones relacionadas con la DM. La terapia dirigida con un enfoque multifactorial proporciona una reducción en los riesgos de complicaciones microvasculares, renales, neurológicas y cardiovasculares. El control de la glucemia, la presión arterial y los lípidos y la incorporación de terapias con beneficio ponderal, cardiovascular y renal constituyen elementos fundamentales para la reducción integral del riesgo de DM, modificando el curso de la enfermedad, evitando las complicaciones y mejorando la calidad de vida de las personas con DM.

Las oportunidades para mejorar los resultados clínicos en los pacientes con DM tipo 2 se han ampliado últimamente. Con la incorporación de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 y los agonistas del receptor del péptido tipo 1 similar al glucagón, se ha conseguido reducir los principales episodios adversos cardiovasculares, el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y la progresión de la enfermedad renal crónica.

Palabras clave: diabetes, factores de riesgo vascular, objetivos de control, adherencia terapéutica.

ABSTRACT

Cardiovascular disease remains the leading cause of morbidity and mortality among people with type 2 diabetes mellitus (DM). Adults with DM have a 2- to 4-fold increased cardiovascular risk compared to adults without DM.

In people with DM, cardiovascular risk factors should be evaluated at least once a year to prevent atherosclerotic cardiovascular disease, including duration of DM, obesity/overweight, hypertension, dyslipidemia, smoking, history first-degree relatives of premature cardiovascular disease, chronic kidney disease, and albuminuria.

A comprehensive approach to reducing the risk of DM-related complications is recommended. Targeted therapy with a multifactorial approach provides a reduction in the risks of microvascular, renal, neurological, and cardiovascular complications. The control of glycemia, blood pressure and lipids and the incorporation of therapies with weight, cardiovascular and renal benefit are fundamental elements for the comprehensive reduction of the risk of DM, modifying the course of the disease, avoiding complications and improving quality of life of people with DM.

Opportunities to improve clinical outcomes in patients with type 2 DM have recently expanded. With the incorporation of type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitors and glucagon-like peptide type 1 receptor agonists, it has been possible to reduce the main adverse cardiovascular events, reduce the risk of hospitalization for heart failure and disease progression chronic kidney.

Keywords: diabetes, vascular risk factors, control objectives, therapeutic adherence.

Acrónimos

- ADA: American Diabetes Association
- ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation
- arGLP1: agonistas del receptor del péptido tipo 1 similar al glucagón
- c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad
- DCCT: Diabetes Control and Complications Trial
- DIAL: Diabetes Lifetime-Perspective Prediction
- DM: diabetes mellitus
- DM2: diabetes mellitus tipo 2
- EAS: European Atherosclerosis Society
- EC: enfermedad coronaria
- ECVA: enfermedad cardiovascular arteriosclerótica
- EDIC: Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
- ERC: enfermedad renal crónica
- ESC: European Society of Cardiology
- FGe: filtrado glomerular estimado
- FRCV: factores de riesgo cardiovascular
- HbA_{1c}: hemoglobina glicada A_{1c}
- HTA: hipertensión arterial
- IC: insuficiencia cardíaca
- IM: infarto de miocardio
- iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PA: presión arterial
- RCV: riesgo cardiovascular
- UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en el mundo y supone una importante fuente de morbilidad y costes sanitarios. En todo el planeta, 537 millones de adultos viven con diabetes mellitus (DM), y se estima que afectará a 643 millones para 2030 y a 784 millones para 2045. La enfermedad cardiovascular arteriosclerótica (ECVA), definida como enfermedad coronaria (EC), enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica, es la principal causa de morbilidad entre las personas con DM. La DM ha sido la causa de 6,7 millones de muertes en 2021 y es responsable de importantes costes sanitarios, con un aumento del 316 % durante los últimos 15 años¹⁻³.

La incidencia de cualquier ECVA es más frecuente en personas con DM⁴. Se estima que hasta el 66 % de las personas con DM2 desarrollará ECVA a lo largo de su vida. Conviene tener en cuenta que la ECVA está más extendida, y su tratamiento se asocia con peores resultados en personas con DM que en la población sin DM⁵. La DM adelanta la edad del primer episodio cardiovascular⁶. A los 60 años, una historia de DM y ECVA puede suponer una disminución de 12 años en la esperanza de vida, y la

disminución resulta mayor cuanto mayor sea la asociación con morbilidad cardiovascular⁷.

La insuficiencia cardíaca (IC) es otra causa importante de morbilidad y mortalidad por ECVA. La incidencia de hospitalización por IC es dos veces mayor en pacientes con DM que en los que no la tienen⁸. La IC y la enfermedad arterial periférica son las manifestaciones iniciales más comunes de la ECVA en personas con DM2.

La DM constituye un factor de riesgo cardiovascular (FRCV) independiente de ECVA, mortalidad por todas las causas, ceguera, enfermedad renal crónica (ERC), amputación, fractura, fragilidad, depresión y deterioro cognitivo⁹.

Actualmente, se dispone de varias terapias que han demostrado reducción de la morbilidad cardiovascular en personas con DM2; sin embargo, por diversas razones, aún están infrutilizadas en la práctica clínica¹⁰.

RIESGO CARDIOVASCULAR EN LAS PERSONAS CON DIABETES

Los adultos con DM tienen de dos a cuatro veces más riesgo cardiovascular (RCV) en comparación con adultos sin DM. Además, la ECVA es la principal causa de muerte prematura en adultos con DM¹¹. Este riesgo se eleva progresivamente con el aumento de la glucemia, incluso antes de que alcance niveles suficientes para el diagnóstico de DM¹².

Existen diferencias de sexo en el efecto de la DM sobre el exceso de riesgo de episodios cardiovasculares. Las mujeres con DM tienen un riesgo mayor de accidente cerebrovascular (27 %) y de EC (44 %)¹³⁻¹⁵.

“

La enfermedad vascular arteriosclerótica, la insuficiencia cardíaca y la ERC son las comorbilidades más graves que se asocian más frecuentemente con la DM.

”

La hiperglucemia se asocia con el aumento de morbi-mortalidad cardiovascular. En pacientes en una etapa temprana de la DM y sin comorbilidades significativas, se debe intentar normalizar el valor de la hemoglobina glicada A_{1c} (HbA_{1c}). Esta actitud está avalada por estudios como el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) y Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) en personas con DM tipo 1 y por el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) y el seguimiento posterior a 10 años de la población con DM2, en los que se evidenció una disminución del 24 % de las complicaciones microvasculares, del 13 % de muerte por cualquier causa y del 15 % de ocurrencia de un infarto de miocardio (IM)¹⁶⁻¹⁸.

El mantenimiento del beneficio a 10 años, obtenido con la intervención precoz para lograr valores de HbA_{1c} adecuados, es lo que se denomina el «efecto legado» en las personas con DM2, que se explica, en gran medida, por los valores históricos de HbA_{1c}. La detección temprana de la DM2 y el control intensivo de la glucosa, desde el momento del diagnóstico, son cruciales para intentar reducir al máximo el riesgo de complicaciones glucémicas a largo plazo¹⁹.

Aunque algunos estudios^{20,21} mantienen la idea de que las personas con DM que no han sufrido un IM tienen un riesgo igual de sufrir un episodio coronario que el de las personas que sí lo han padecido, esto es discutido por otros autores que sostienen que la DM no es un equivalente de riesgo coronario. Un metanálisis de 13 estudios, con un total de 45 108 pacientes incluidos, mostró que las personas con DM tienen una tasa más baja de episodios coronarios que la de aquellas personas con EC conocida²², y otro estudio mostró que la mitad de las mujeres y un tercio de los hombres con DM tienen un RCV bajo o moderado²³.

En esta misma línea, estudios basados en el nivel de calcio coronario (como el Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis²⁴, en el que se demostró que existía una variación

10 veces mayor en el riesgo de EC en personas con DM, con un rango de tasas del 0,4 al 4,0 % por año para evento anual de EC) muestran que no todas las personas con DM tienen un riesgo equivalente y que, tal vez, la extensión de la aterosclerosis subclínica es un factor de riesgo más fuerte que la DM.

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LAS PERSONAS CON DIABETES

Las principales guías de práctica clínica^{2,25-28} recomiendan el uso de calculadoras de RCV en las personas con DM. Así, la American Diabetes Association (ADA)² recomienda el uso de la calculadora de riesgo de la American Heart Association (ASCVD Risk Estimator), de la que se comenta que puede ser una herramienta útil para estimar el riesgo a 10 años de un primer episodio de ECVA (disponible en https://tools.acc.org/ldl/ascvd_risk_estimator/index.html#!/calculate/estimator/) en personas sin ECVA ni terapia hipolipemiente y con colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) <190 mg/dl.

Por otra parte, la guía de 2021 de prevención cardiovascular de la European Society of Cardiology (ESC) y otras 12 sociedades médicas²⁵, tras categorizar cuatro grupos de países según las tasas de mortalidad publicadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y definir cinco categorías de pacientes (aparentemente sanos, con ERC, con hipercolesterolemia familiar, con DM2 y con ECVA), recomienda la utilización de las nuevas escalas SCORE2 para personas entre 40 y 69 años y SCORE2-OP para personas entre 70 y 89 años, calibradas en el caso de España para países de riesgo bajo, que permiten el cálculo del riesgo de morbimortalidad vascular (IM, ictus y mortalidad cardiovascular) en los próximos 10 años. Según esta guía, las personas con DM tipo 1 mayores de 40 años o con DM2 se clasifican en tres grupos de RCV (tabla 1).

Tabla 1	RCV moderado	RCV alto	RCV muy alto
Categorías de RCV en personas con DM.	Personas con DM bien controlada con menos de 10 años de evolución sin factores de RCV y sin LOD	Personas con DM sin ECVA y que no cumplen criterios de RCV moderado	Personas con ECVA establecida o personas con LOD: <ul style="list-style-type: none"> • FGe <45 ml/min/1,73 m² independientemente de la presencia de albuminuria • FGe de 45-59 ml/min/1,73 m² y albuminuria (excreción urinaria de albúmina de 30-300 mg/g) • Proteinuria, excreción urinaria de albúmina >300 mg/g • Presencia de enfermedad microvascular en al menos 3 lugares diferentes (por ejemplo: albuminuria más retinopatía más neuropatía)
Modificada de Visseren et al. ²⁵	DM: diabetes mellitus; ECVA: enfermedad cardiovascular arteriosclerótica; FGe: filtrado glomerular estimado; LOD: lesión de órganos diana; RCV: riesgo cardiovascular.		



La valoración integral de los factores del riesgo vascular incluye: duración de la DM, obesidad, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo, antecedentes familiares de primer grado de enfermedad cardiovascular y ERC.



MANEJO DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LAS PERSONAS CON DIABETES

En las personas con DM, se deben evaluar los FRCV al menos una vez al año para prevenir la ECVA, entre los que se incluyen la duración de la DM, obesidad/sobrepeso, hipertensión arterial (HTA), dislipidemia, tabaquismo, antecedentes familiares de primer grado de EC prematura, ERC y la albuminuria².

Se recomienda un enfoque integral para la reducción del riesgo de complicaciones relacionadas con la DM. La terapia dirigida con un enfoque multifactorial proporciona una reducción en los riesgos de complicaciones microvasculares, renales, neurológicas y cardiovasculares. El control de la glucemia, la presión arterial (PA) y los lípidos y la incorporación de terapias con beneficio ponderal, cardiovascular y renal constituyen elementos fundamentales para la reducción integral del riesgo de DM, modificando el curso de la enfermedad, evitando las complicaciones y mejorando la calidad de vida de las personas con DM.

Las principales guías clínicas^{2,25-28} abogan como primera línea de tratamiento por el asesoramiento sobre el estilo de vida saludable incluyendo control de peso, actividad física, orientación dietética y abstinencia tabáquica. Todos los objetivos deben ser individualizados, valorados y acordados conjuntamente entre los profesionales sanitarios y las personas con DM. La educación y el apoyo para el autocuidado son fundamentales para ayudar a los pacientes a lograr buenos resultados en el control de la DM²⁷.

En los *Standards of Medical Care* de la ADA se sostiene que un control glucémico estricto retrasa el inicio y la progresión de las complicaciones microvasculares y macrovasculares (efecto legado)^{19,29}. Sin embargo, varios estudios han demostrado que la inercia de intensificación se asocia con peores resultados microvasculares y macrovasculares. Además, las trayectorias de HbA_{1c} no estables se asocian con un mayor riesgo de episodios microvasculares y mortalidad. Todo ello justifica el beneficio potencial de la detección temprana de la DM, priori-

zando un buen control y manteniendo el control a lo largo del tiempo³⁰.

La HTA y la dislipidemia son dos FRCV principales que coexisten muy frecuentemente con la DM2 y que aumentan en mayor medida el RCV. Se han observado grandes beneficios cuando se abordan simultáneamente múltiples FRCV. Así, el estudio STENO-2, tras una intervención intensiva multifactorial en pacientes con DM2 con una media de 7,8 años de evolución y un seguimiento de 21,2 años, constató una ganancia de vida media de 7,9 años, en relación con la reducción y demora de la aparición de ECVA. La intervención terapéutica intensiva, combinando múltiples fármacos con la modificación de los estilos de vida, produce beneficios mantenidos sobre las complicaciones vasculares y sobre las tasas de mortalidad cardiovascular o por cualquier causa³¹.

Además de estos FRCV, no se debe olvidar el abordaje de la obesidad. Según el estudio Di@bet.es³², afecta al 50,2 % de los pacientes con DM conocida en España. Este porcentaje es aún mayor entre individuos con DM no conocida, en los que se estima que la prevalencia de obesidad es del 60,2 %. En los pacientes con DM2, la obesidad se asocia con un mayor riesgo de episodios vasculares, HTA y lesiones en órganos diana que en los pacientes con DM2 y normopeso.

La hiperglucemia ocasiona vasodilatación de los capilares glomerulares debido a la relajación de la célula mesangial y la vasoconstricción de la arteriola eferente, lo que induce un aumento de la presión capilar intraglomerular e hiperfiltración glomerular. Esto ocasiona albuminuria, ya que aumenta su permeabilidad a través de la membrana basal. La hiperfiltración resulta clave en la génesis de la enfermedad renal diabética que se observa durante los primeros años de evolución de la DM2. Cuando el paciente se encuentra en esta fase, el daño es aún reversible si se corrige la hiperglucemia. Sin embargo, si la hiperglucemia persiste durante años, se ocasiona expansión mesangial, lo que ocasiona proteinuria, estrangulamiento capilar y ERC.

Se ha observado que la hiperfiltración es frecuente en jóvenes y predice una rápida y progresiva caída de la función renal que, a largo plazo, conduce a una ERC terminal. Los adultos con DM2 de inicio juvenil tienen una prevalencia de HTA, dislipidemia y episodios cardiovasculares muy superior a la esperada. Se estima que, por término medio, pierden 15 años de esperanza de vida y pueden tener complicaciones crónicas graves y un exceso de mortalidad a la edad de 40 años. Los estudios realizados en jóvenes con obesidad y DM2 indican un elevado riesgo de progresión a ECVA, con una tasa más alta de mortalidad ajustada por duración de la DM³³. Por eso, es muy importante actuar sobre la hiperglucemia y la hiperfiltración durante los estadios iniciales de la ERC para romper la inercia del *continuum* de la DM^{2,34,35}.

La IC es otra causa importante de morbimortalidad cardiovascular. Las tasas de hospitalización por IC, ajustadas por edad y sexo, son dos veces más altas en pacientes con DM2⁸.

La clasificación de riesgo KDIGO permite estratificar el riesgo de mortalidad, total y cardiovascular de los pacientes con DM2, según el filtrado glomerular estimado (FGe) y la albuminuria³⁶. Las tasas de FGe bajas (FGe <60 ml/min/1,73 m²) se asocian con mayor proporción de muertes evitables y hospitalizaciones cardiovasculares en personas con DM que en personas con otros FRCV³⁷.

OBJETIVOS DE CONTROL EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

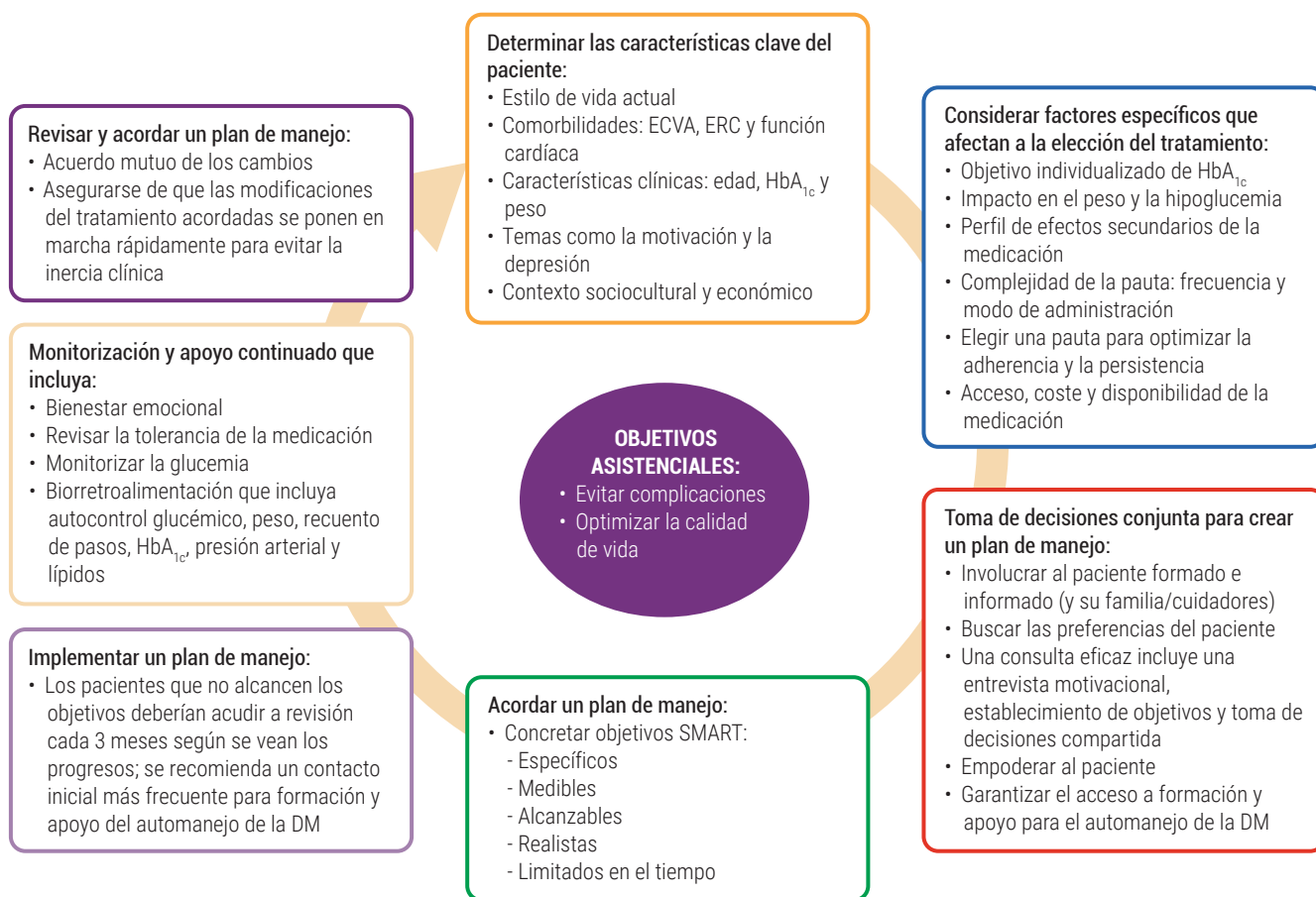
A pesar de la evidencia actual para cambiar desde una visión glucocentrista del paciente con DM2 a un enfoque integral del RCV, los objetivos de control de los FRCV solo se alcanzan en el 42,8 % para HbA_{1c}, el 29 % para PA o el 49,2 % para c-LDL³⁸.

Para conseguir los diferentes objetivos de control, no solo es prioritario este cambio de mentalidad en los clínicos para evitar complicaciones cardiovasculares, sino que además es necesario implementar una toma de decisiones compartida y centrada en el paciente con DM (figura 1).

Se recomienda desarrollar un **plan para el cuidado continuo³ e individualización de los objetivos de control** en función de la edad, expectativas de vida, condicionantes biopsicosociales, comorbilidades y RCV, al tiempo que sean consensuados con la persona de acuerdo con las preferencias y experiencia previa, favoreciendo el autocontrol y la motivación².

Cambio de los estilos de vida para mejorar el autocontrol y los resultados de salud

La modificación de estilos de vida y una visión biopsicosocial de la DM son pilares fundamentales para su manejo, así como para alcanzar resultados en salud (tabla 2)²⁶.



DM: diabetes mellitus; ECVA: enfermedad cardiovascular arteriosclerótica; ERC: enfermedad renal crónica; HbA_{1c}: hemoglobina glicada A_{1c}.

Figura 1

Ciclo de decisión para el control glucémico centrado en el paciente con DM tipo 2.

Modificada de Davies et al.³⁹.

Una evaluación exhaustiva de las necesidades de educación nutricional es un elemento clave para el autocontrol de la DM. Se establecen cuatro momentos críticos para reforzar y afianzar dicha educación⁴⁰:

- En el momento del diagnóstico.
- Anualmente o cuando no se alcanzan los objetivos del tratamiento.
- Cuando existen complicaciones en su implementación (médicos, físicos o psicosociales).
- Durante los cambios vitales en el paciente.

Los objetivos de la terapia nutricional en los adultos con DM se basarán en incidir en una alimentación saludable y variada en alimentos y con proporciones adecuadas de micronutrientes con las que alcanzar y mantener el peso corporal, los objetivos individualizados de glucemia, la PA y los lípidos, al tiempo que se retrasan o se previenen las complicaciones de la DM.

En personas con **obesidad**, se recomienda una intervención intensiva, consistente en dieta con moderada restricción calórica, aumento de la actividad física y apoyo motivacional, con un seguimiento activo⁴¹.

Objetivos de control glucémico

Se puede evaluar el control glucémico mediante:

- **Medición de la HbA_{1c}**²⁹: sigue siendo la medida utilizada en los ensayos clínicos, así como la herramienta diagnóstica que ofrece la oportunidad de realizar un ajuste de tratamiento y evitar la inercia terapéutica. Las recomendaciones de los objetivos de HbA_{1c} se indican en la tabla 3. Se recomienda:
 - Evaluar la glucemia, por lo menos dos veces al año, en los pacientes que están cumpliendo los objetivos terapéuticos (y que tienen un control glucémico estable).

Tabla 2	Recomendaciones	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
Recomendaciones de modificaciones de estilo de vida en pacientes con diabetes mellitus (DM). Adaptada de Cosentino et al. ²⁶	Dejar de fumar guiado por consejos estructurados está recomendado en todos los individuos con DM	I	A
	Se recomienda una ingesta reducida de calorías para peso corporal excesivo en personas con DM	I	A
	Se recomienda una actividad física de moderada a vigorosa, en particular una combinación de ejercicio aeróbico y de resistencia, durante >150 min/semana para la prevención y el control de la DM, a menos que esté contraindicado, como cuando existen comorbilidades graves o una expectativa de vida limitada	I	A
	Una dieta mediterránea rica en poliinsaturados (ácidos grasos ω-3) y grasas monoinsaturadas debe considerarse para reducir los episodios cardiovasculares	Ila	B

Tabla 3	Recomendaciones	Grados*
Objetivos de control glucémico de la ADA (2022). Adaptada de la ADA ²⁹ .	Es apropiado un objetivo de HbA _{1c} <7,0 % para muchos adultos (no gestantes) sin producir hipoglucemia significativa	A
	Según el criterio del clínico y la preferencia del paciente, se puede alcanzar un objetivo más estricto de HbA _{1c} (<6,5 %); es aceptable, e incluso beneficioso, si se puede lograr con seguridad, sin hipoglucemia significativa o efectos adversos de tratamientos	B
	Los objetivos menos estrictos de HbA _{1c} (<8,0 %) pueden ser apropiados para los pacientes con una esperanza de vida limitada, o cuando los perjuicios del tratamiento son mayores que los beneficios	B

* Grados de recomendación de la ADA (2022):

- A: evidencias claras de ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados y desarrollados con significación estadística que permiten conclusiones generalizables.
- B: estudios de cohortes bien diseñados y desarrollados que añaden evidencias a los ensayos clínicos aleatorizados.

ADA: American Diabetes Association; HbA_{1c}: hemoglobina glicada A_{1c}.

- Evaluar la glucemia, al menos trimestralmente, en los pacientes cuya terapia haya cambiado recientemente o que no estén cumpliendo los objetivos glucémicos.
- **Monitorización continua de glucosa^{29,42,43} en tiempo real o la monitorización intermitente de glucosa continua** es una opción de control óptima para las personas adultas con DM que reciben múltiples inyecciones diarias o infusiones subcutáneas continuas de insulina subcutánea siempre que se use de forma segura. Los dispositivos de monitorización continua de glucosa permiten analizar la glucemia intersticial y evaluar el control glucémico mediante dos parámetros:
 - **Tiempo en rango glucémico:** permite evaluar el control glucémico valorando el porcentaje de tiempo de la glucemia dentro del rango objetivo (70-180 mg/dl). Un mayor tiempo en rango glucémico se ha asociado con un menor riesgo de complicaciones microvasculares. Los objetivos de tiempos en rango asociados a un buen control glucémico son:
 - Tiempo en rango glucémico entre 70 y 180 mg/dl: >70 %.
 - Tiempo con glucosa inferior a 70 mg/dl: <4 %.
 - Tiempo con glucosa inferior a 54 mg/dl: <1 %.
 - **Indicador de gestión de glucemia:** estima el nivel medio de HbA_{1c} a partir de los controles de glucosa intersticial. Se recomienda un indicador de gestión de glucemia de al menos un 7 %, con pocas o ninguna hipoglucemia.
- **Autocontrol glucémico:** es una herramienta de control recomendada especialmente en pacientes con insulina para medir la glucemia capilar, lo que permite un ajuste de la medicación de forma coste-efectiva. Se recomienda realizar controles glucémicos en función de la pauta de insulina: en ayunas, antes de las comidas, a la hora de acostarse, antes del ejercicio, cuando se sospeche que la glucemia es baja, después de tratar la hipoglucemia hasta que sean normoglucémicos y antes y durante la realización de tareas peligrosas como conducir vehículos^{44,45}.

La ADA recomienda para adultos (no gestantes) con DM²⁹:

- **Glucosa plasmática capilar preprandial:** 80-130 mg/dl.
- **Pico de glucosa plasmática capilar posprandial:** <180 mg/dl.

Objetivos de presión arterial

Recomendaciones según la American Diabetes Association²

- Se debe medir la PA en cada **visita clínica de rutina**. Los pacientes que tengan la PA elevada (>140/90 mmHg) deben tener la PA confirmada me-



Los objetivos de control de HbA_{1c} dependen de las comorbilidades asociadas y del tiempo de evolución de la DM.



- diante **múltiples lecturas**, incluidas las mediciones en un **día separado**, para diagnosticar HTA.
- Todos los pacientes con HTA y DM deben **controlar su PA en sus domicilios**.
- En el paciente con DM, los objetivos de PA deben individualizarse en función del RCV, los efectos adversos de los fármacos y sus preferencias:
 - En general, previa modificación de estilos de vida, el umbral de PA considerado para iniciar el tratamiento farmacológico es $\geq 140/90$ mmHg.
 - Si el paciente presenta RCV alto (ECVA previa o riesgo de ECVA a 10 años >15 %), un objetivo de PA <130/80 mmHg puede ser apropiado, si se puede lograr con seguridad.
 - Si presenta un RCV menor (riesgo de ECVA a 10 años <15 %), el objetivo adecuado sería <140/90 mmHg.
- El tratamiento intensivo (PA sistólica <120 mmHg) no reduce los episodios cardiovasculares, pero disminuye el riesgo de enfermedad cerebrovascular a expensas del incremento de los efectos adversos.
- En pacientes embarazadas con DM e HTA previa, el objetivo es 115-135/85 mmHg con el fin de reducir el riesgo de HTA materna acelerada y minimizar el crecimiento fetal deficiente.

Recomendaciones según la guía de la European Society of Cardiology de 2020²⁶

- Se recomienda iniciar tratamiento antihipertensivo en pacientes con DM cuya PA en la consulta sea <140/90 mmHg.
- El objetivo de PA es <130/80 mmHg (sin llegar a 120/70 mmHg) en pacientes con ECVA o RCV alto, para reducir complicaciones micro y macrovasculares.



En sujetos con DM, el objetivo general de control de presión arterial es <140/90 mmHg o <130/80 mmHg, si tienen un riesgo vascular alto o muy alto.





En sujetos con DM, el objetivo general de control de c-LDL es <70 mg/dl o <55 mg/dl si tienen un riesgo vascular muy alto.



- También se recomienda tener un perfil lipídico al inicio del tratamiento con estatinas u otro hipolipemiante y, posteriormente, cada 4-12 semanas tras el inicio o cambio en la dosis, y anualmente a partir de entonces, ya que puede ayudar a controlar la respuesta al tratamiento e informar de la adherencia a la medicación.

Objetivos de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad según la European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society^{26,46}

- En pacientes >65 años, la meta de PA sistólica es 130-140 mmHg, pero puede ser un objetivo difícil de conseguir en algunos pacientes sin añadir efectos secundarios.

Objetivos en dislipemia

Recomendaciones para el control lipídico según la American Diabetes Association²

- En personas que no toman tratamiento hipolipemiante, se recomienda realizar perfil lipídico en el momento del diagnóstico y posteriormente cada cinco años si es <40 años, o con mayor frecuencia si está indicado.

- La ESC/European Atherosclerosis Society (EAS) recomiendan fijar los objetivos de control en función del RCV del paciente y la concentración de c-LDL (tabla 4). La DM2 está considerada por sí misma como RCV moderado, alto o muy alto.
- Destacan que en los pacientes con RCV alto y muy alto, la reducción del c-LDL debe ser de al menos un 50 % de la concentración basal y debe conseguir un descenso por debajo de 70 o 55 mg/dl, respectivamente.
- Se puede considerar un objetivo de c-LDL <40 mg/dl para pacientes con ECVA que han sufrido un segundo episodio vascular en los dos años siguientes (no necesariamente del mismo tipo que el primero) mientras recibían tratamiento con estatinas en la dosis máxima tolerada.

<p>Tabla 4</p> <p>Objetivos del c-LDL en personas con DM2 en la guía de 2019 de la European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society.</p> <p>Modificada de Mach et al.⁴⁶.</p> <th colspan="2" data-bbox="424 1214 1203 1263">RCV</th> <th data-bbox="1203 1214 1474 1263">Objetivo del c-LDL</th>	RCV		Objetivo del c-LDL
	Moderado	DM2 <50 años con DM de duración <10 años, sin otros FRCV	<100 mg/dl
	Alto	DM sin LSOD DM de duración >10 años u otro FRCV adicional	<70 mg/dl y reducción de al menos el 50 % del basal
	Muy alto	DM con ECVA clínica (SCA previo, IAM, angina estable o inestable, revascularización arterial, ACV, AIT o EAP) o por imagen (enfermedad coronaria multivazo de dos arterias epicárdicas mayores con estenosis >50 % o ecografía) DM2 con LSOD o al menos 3 FRCV DM con ERC grave (FGe <30 ml/min/1,73 m ²) DM con hipercolesterolemia familiar	<55 mg/dl y reducción de al menos 50 % del basal
	Muy alto (segundo episodio cardiovascular)	Para pacientes con ECVA que sufren un segundo episodio vascular en los 2 años siguientes	<40 mg/dl

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EAP: enfermedad arterial periférica; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; LSOD: lesión subclínica de órgano diana, albuminuria, retinopatía o neuropatía; RCV: riesgo cardiovascular; SCA: síndrome coronario agudo.

NUEVAS TERAPIAS PARA REDUCIR EL RIESGO CARDIOVASCULAR Y RENAL EN LAS PERSONAS CON DIABETES

Las oportunidades para mejorar los resultados clínicos en los pacientes con DM2 se han ampliado últimamente. Con la incorporación de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y los agonistas del receptor del péptido tipo 1 similar al glucagón (arGLP1), se ha conseguido reducir los principales episodios adversos cardiovasculares, el riesgo de hospitalización por IC y la progresión de la ERC^{47,48}. Aunque los mecanismos exactos de los beneficios cardiovasculares y renales de estos agentes se continúan investigando, parecen exceder más allá de los efectos hipoglucemiantes, lo que supone un cambio en el paradigma del tratamiento de las personas con DM⁴⁹.

La guía de 2022 de la ADA², independientemente del objetivo de HbA_{1c} por alcanzar o del tratamiento o no con metformina, realiza las siguientes recomendaciones:

- En personas con DM2 y ECVA o ERC establecida, o con un RCV alto, utilizar iSGLT2 o arGLP1 con demostrados beneficios cardiovasculares, bien sea usando uno de ellos o la combinación de ambos.
- En pacientes con DM2 e IC con fracción de eyección reducida, utilizar un iSGLT2 con beneficio probado para reducir el riesgo de empeoramiento de la IC y mortalidad cardiovascular.
- En pacientes con DM2 e IC con fracción de eyección reducida, incluir un β -bloqueante con beneficio comprobado en los resultados cardiovasculares, a menos que esté contraindicado por otras causas.
- La metformina puede utilizarse si el FGe se mantiene por encima de 30 ml/min/1,73 m², aunque debe evitarse su uso en pacientes inestables u hospitalizados con IC.
- En pacientes con ECVA conocida, en particular si tienen EC, emplear un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina o un antagonista de los receptores de la angiotensina II para reducir el RCV, y el empleo de β -bloqueantes en pacientes con IM previo, que deben continuarse hasta tres años después del episodio coronario.

La guía de prevención de la ESC²⁵ sugiere considerar el uso de iSGLT2 o arGLP1 en personas con DM2 sin ECVA, IC o ERC, en función de la estimación de riesgos futuros (por ejemplo, con la puntuación de riesgo Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation [ADVANCE] o el modelo Diabetes Lifetime-Perspective Prediction [DIAL]) para sufrir episodios adversos cardiovasculares o renales que dependen de la presencia de diversos FRCV.

Finalmente, la actualización de la guía de la Primary Care Diabetes Europe²⁷ aconseja el tratamiento de las personas con DM2 según su inclusión en diversas ca-



Es recomendable la utilización de iSGLT2 o arGLP1 con demostrados beneficios cardiovasculares y renales, en pacientes con DM2 y ECVA, ERC o con riesgo vascular muy alto.



tegorías (figura 2). Esta guía considera pacientes con RCV muy alto a aquellas personas con DM2 que presentan historia de ECVA, múltiples factores de riesgo de ECVA no controlados como HTA, hiperlipidemia, obesidad, tabaquismo, inactividad física, FGe <60 ml/min/1,73 m², albuminuria o una edad en el momento del diagnóstico <40 años. La guía recomienda utilizar iSGLT2 o arGLP1 en personas con DM2 y RCV muy alto, ya que los iSGLT2 pueden aportar beneficios cardiovasculares y renales, y el empleo de arGLP1 es seguro en este tipo de personas.

LA IMPORTANCIA DE LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA: ESTRATEGIAS DE MEJORA

Los pacientes con DM presentan un mayor o menor riesgo vascular tal y como se ha señalado anteriormente y, en consecuencia, precisan una adecuada supervisión de su perfil de riesgo mediante un estrecho seguimiento y un óptimo tratamiento.

Muchas personas con DM presentan comorbilidades que implican la necesidad terapéutica de múltiples fármacos. Es habitual que un paciente con DM precise fármacos para controlar otras comorbilidades como HTA, IC, dislipidemia, ERC o ECVA, además de otros eventuales perfiles terapéuticos orientados hacia problemas cardiovasculares, como podían ser los problemas de dolor o de salud mental.



Para facilitar la adherencia terapéutica, una estrategia muy adecuada es la utilización de fármacos de vida media prolongada y medicamentos en combinaciones fijas.



Figura 2

Recomendaciones de tratamiento de las personas con DM2 según la Primary Care Diabetes Europe.

¿En qué categoría encaja su paciente con DM2?

Como su paciente puede tener más de una comorbilidad asociada a su DM2, es básico tratar las que son más importantes para él

ECV establecida (riesgo muy elevado): metformina y asesoramiento integral sobre el estilo de vida (control del peso, orientación dietética y sobre la actividad física, abandono del hábito tabáquico) como terapia de primera línea

Pacientes con ECVA:

- arGLP1 de acción prolongada como la primera terapia inyectable
- Se recomiendan los iSGLT2 con beneficios cardiovasculares probados
- La insulina se debe reservar solo cuando se han agotado otras opciones de tratamiento y cuando se necesita mayor control glucémico

Pacientes con insuficiencia cardíaca:

- Los iSGLT2 pueden tener efectos beneficiosos
- Los arGLP1 deben considerarse a partir una base específica del paciente
- La pioglitazona y los iDPP4 se deben evitar

Pacientes con enfermedad renal:

- Los iSGLT2 son el tratamiento de elección para pacientes con FGe ≥ 30 ml/min/1,73 m²
- Los arGLP1 de acción prolongada mejoran el factor de riesgo cardiorenal
- Los iDPP4 deben dosificarse según las instrucciones de prescripción
- Las SU y la metformina se deberían discontinuar en pacientes con daño renal grave

Edad al diagnóstico <40 años:

- Para evitar la inercia terapéutica, se debería considerar la terapia dual en el momento del diagnóstico de la DM
- Control del riesgo multifactorial intensivo
- Elegir opciones farmacológicas basadas en otros factores de riesgo, como presencia de ECV establecida, enfermedad renal, peso, etc.

Factores de riesgo cardiovasculares elevados (riesgo entre moderado y elevado sin ECV establecida): el control glucémico estricto tiene beneficios cardiovasculares a largo plazo en pacientes en prevención primaria

- Los iSGLT2 se puede usar y pueden resultar beneficiosos
- Los arGLP1 son seguros
- Las SU son una opción rentable y las de nueva generación tienen un buen perfil de seguridad
- La pioglitazona resulta beneficiosa para pacientes con hígado graso no alcohólico/esteatohepatitis no alcohólica; se ha de evitar en pacientes con riesgo aumentado de fracturas (p. ej., mujeres) o con cáncer de vejiga
- La insulina se puede usar para lograr objetivos glucémicos

Pacientes con obesidad o sobrepeso:

- Los arGLP1 de acción prolongada ofrecen una sustancial reducción de peso
- Los iSGLT2 ofrecen una modesta reducción de peso
- Se deben evitar la insulina, las SU y cualquier otra medicación que pueda causar ganancia de peso

Ancianos/personas frágiles (≥ 65 años):

- Los iDPP4 son seguros, con mínimos efectos secundarios en pacientes en quienes la calidad de vida es prioritaria
- Se deben evitar objetivos glucémicos estrictos, inyecciones y medicaciones que impliquen riesgo hipoglucémico

arGLP1: agonistas del receptor de péptido tipo 1 similar al glucagón; DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; FGe: filtración glomerular estimada; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; SU: sulfonilureas.

Modificada de Seidu et al.²⁷.

Es un hecho contrastado que, a pesar de la importancia de una adecuada adherencia terapéutica entre los pacientes con DM y con el fin de evitar las complicaciones asociadas a los problemas cardiovasculares, muchos pacientes presentan una deficiente adherencia terapéutica, debida en parte a la gran cantidad de fármacos que deben de tomar diariamente.

Las actuales evidencias que informan sobre los beneficios de una nueva formulación de metformina de liberación prolongada, asociada incluso a fármacos seguros como los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, resulta un punto de esperanza por las evidencias sobre su impacto en los mejores resultados de salud⁵⁰⁻⁵².

PUNTOS CLAVE

- Se recomienda un enfoque integral para la reducción del riesgo de complicaciones relacionadas con la DM.
- El control de la glucemia, PA y lípidos y la incorporación de terapias con beneficio ponderal, cardiovascular y renal, constituyen elementos fundamentales para la reducción integral del riesgo de DM, modificando el curso de la enfermedad, evitando las complicaciones y mejorando la calidad de vida de las personas con DM.
- Los objetivos de control deben estar alineados con el RCV del paciente con DM, garantizando la toma de decisiones compartida, así como la educación continua basada en la modificación de estilos de vida.
- La terapia dirigida con un enfoque multifactorial proporciona una reducción en los riesgos de complicaciones microvasculares, renales, neurológicas y cardiovasculares.
- En personas con DM2 y ECVA, ERC o con RCV alto, se recomienda, independientemente del objetivo de HbA_{1c}, la utilización de iSGLT2 o arGLP1 con demostrados beneficios cardiovasculares y renales.
- Es importante conseguir un régimen terapéutico que ayude al paciente a facilitar la mejor adherencia terapéutica posible.
- La nueva formulación de metformina de larga duración puede representar una estrategia para tener en cuenta entre las pautas que ayuden a mejorar el cumplimiento terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 2021. 10.^a ed. [Internet.] Disponible en: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf [último acceso: 10 de abril de 2021].
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, et al. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S144-74.
3. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care*. 2018;41:917-28.
4. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodríguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1,9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:105-13.
5. Nelson AJ, Peterson ED, Pagidipati NJ. Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure: determinants of risk and outcomes in patients with diabetes. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019;62:306-14.
6. McMurray JJ, Gerstein HC, Holman RR, Pfeffer MA. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:843-51.
7. Emerging Risk Factors Collaboration. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA*. 2015;314:52-60.
8. Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, Eagle K, Ohman EM, Goto S, et al.; REACH Registry Investigators. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation*. 2015;132:923-31.
9. Goff DC Jr, Gerstein HC, Ginsberg HN, Cushman WC, Margolis KL, Byington RP, et al.; ACCORD Study Group. Prevention of cardiovascular disease in persons with type 2 diabetes mellitus: current knowledge and rationale for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol*. 2007;99:4i-20.
10. Nelson AJ, Ardissino M, Haynes K, Shambhu S, Eapen ZJ, McGuire DK, et al. Brechas en el uso de la terapia basada en la evidencia en pacientes asegurados en los Estados Unidos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e016835.
11. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215-22.
12. Yun JS, Ko SH. Current trends in epidemiology of cardiovascular disease and cardiovascular risk management in type 2 diabetes. *Metabolism*. 2021;123:154838.
13. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia*. 2014;57:1542-51.
14. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet*. 2014;383:1973-80.
15. Wang H, Ba Y, Cai RC, Xing Q. Association between diabetes mellitus and the risk for major cardiovascular outcomes and all-cause mortality in women compared with men: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open*. 2019;9:e024935.
16. Stratton IM, Adler I, Neil HA. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Br Med J*. 2000;321:405-12.
17. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
18. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:2288-98.
19. Lind M, Imberg H, Coleman RL, Nerman O, Holman RR. Historical HbA1c values may explain the type 2 diabetes legacy effect: UKPDS 88. *Diabetes Care*. 2021;44:2231-7.
20. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-34.
21. Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Type 2 diabetes as a «coronary heart disease equivalent»: an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care*. 2005;28:2901-7.
22. Bulughapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2009;26:142-8.
23. Wong ND, Glovaci D, Wong K, Malik S, Franklin SS, Wygant G, et al. Global cardiovascular disease risk assessment in United States adults with diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2012;9:146-52.
24. Malik S, Budoff MJ, Katz R, Blumenthal RS, Bertoni AG, Nasir K, et al. Impact of subclinical atherosclerosis on cardiovascular disease events in individuals with metabolic syndrome and diabetes: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care*. 2011;34:2285-90.

25. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227-337.
26. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado 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.
27. Seidu S, Cos X, Brunton S, Harris SB, Jansson SPO, Mata-Cases M, 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*. 2021;15:31-51.
28. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-726.
29. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S83-96.
30. Laiteerapong N, Karter AJ, Moffet HH, Cooper JM, Gibbons RD, Liu JY, et al. Ten-year hemoglobin A1c trajectories and outcomes in type 2 diabetes mellitus: The Diabetes & Aging Study. *J Diabetes Complications*. 2017;31:94-100.
31. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580-91.
32. Soriguer F. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93.
33. Miravet-Jiménez S, Pérez-Unanua MP, Alonso-Fernández M, Escobar-Lavado FJ, González-Mohino Loro B, Piera-Carbonell A. Manejo de la diabetes mellitus tipo 2 en adolescentes y adultos jóvenes en atención primaria. *Semergen*. 2020;46:415-24.
34. Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, Van Bommel EJ, Heerspink HJ, Van Raalte DH, et al. Glomerular hyperfiltration in diabetes: mechanisms, clinical significance, and treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:1023-39.
35. Morales-Olvera D, Obregón-Aguilar A, Pérez-Mendoza MT, Zanabria-Giles P, Fanghänel-Salmón G, Sánchez-Reyes L. iSGLT2 y su potencial efecto nefroprotector en pacientes con diabetes mellitus 2. *Med Interna Méx*. 2017;33:503-10.
36. Medrano Navarro AL, Justel Enríquez A, Alameda Serrano J, Blasco Lamarca Y, Sáenz Abad D, Gimeno Orna JA. Total and cardiovascular mortality risk according to KDIGO guidelines classification in type 2 diabetic patients. *Med Clin*. 2019;153:263-69.
37. Ruiz-Quintero M, Redón J, Téllez-Plaza M, Cebrián-Cuenca AM, Navarro-Pérez J, Menéndez E, et al. Renal function and attributable risk of death and cardiovascular hospitalization in participants with diabetes from a registry-based cohort. *Prim Care Diabetes*. 2021;15:88-94.
38. Khunti K, Ceriello A, Cos X, De Block C. Achievement of guideline targets for blood pressure, lipid, and glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;137:137-48.
39. Davies MJ, Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41:2669-701.
40. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, et al. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S46-59.
41. Kahan S, Manson JE. Obesity treatment, beyond the guidelines: practical suggestions for clinical practice. *JAMA*. 2019;321:1349-50.
42. Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes. Sociedad Española de Diabetes (SED). Monitorización continua de glucosa y monitorización flash de glucosa. [Internet.] 2018. Disponible en: <https://d2q8uh6bd0ohj9.cloudfront.net/wp-content/uploads/2019/05/27160005/monitorizacion-continua-y-flash-glucosa.pdf> [último acceso: 10 abril de 2022].
43. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, Ahmann A, Haller S, Kruger D, et al. Continuous glucose monitoring versus usual care in patients with type 2 diabetes receiving multiple daily insulin injections: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2017;167:365-74.
44. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:140-9.
45. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, et al. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S97-112.
46. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Lina Badimon L, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111-88.
47. Zhu J, Yu X, Zheng Y, Li J, Wang Y, Lin Y, et al. Association of glucose-lowering medications with cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:192-205.

48. Zelniker TA, Braunwald, E. Clinical benefit of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:435-47.
49. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, Brown JM, Januzzi JL Jr, Kalyani RR, et al. 2020 Expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:1117-45.
50. Aggarwal N, Singla A, Mathieu C, Montanya E, Pfeiffer AFH, Johnsson E, et al. Metformin extended-release versus immediate-release: An international, randomized, double-blind, head-to-head trial in pharmacotherapy-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:463-7.
51. Akram A. Reactive hypoglycemia from metformin immediate-release monotherapy resolved by a switch to metformin extended-release: conceptualizing their concentration-time curves. *Cureus.* 2021;13:e16112.
52. Derosa G, D'Angelo A, Romano D, Maffioli P. Effects of metformin extended release compared to immediate release formula on glycemic control and glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:1481-8.

FICHA TÉCNICA 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Metsunix 50 mg/500 mg comprimidos de liberación modificada. Metsunix 50 mg/1.000 mg comprimidos de liberación modificada. Metsunix 100 mg/1.000 mg comprimidos de liberación modificada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Metsunix 50 mg/500 mg: Cada comprimido contiene sitagliptina hidrocloreto monohidrato (equivalente a 50 mg de sitagliptina) y 500 mg de metformina hidrocloreto. **Metsunix 50 mg/1.000 mg:** Cada comprimido contiene sitagliptina hidrocloreto monohidrato (equivalente a 50 mg de sitagliptina) y 1.000 mg de metformina hidrocloreto. **Metsunix 100 mg/1.000 mg:** Cada comprimido contiene sitagliptina hidrocloreto monohidrato (equivalente a 100 mg de sitagliptina) y 1.000 mg de metformina hidrocloreto. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Comprimido de liberación modificada (comprimido). **Metsunix 50 mg/500 mg:** comprimido recubierto con película de color naranja, ovalado, biconvexo, de tamaño 17,2 x 8,4 mm. **Metsunix 50 mg/1.000 mg:** comprimido recubierto con película de color blanco, ovalado, biconvexo, de tamaño 22,2 x 10,8 mm y marcados con el número "50" en una cara y "1000" en la otra. **Metsunix 100 mg/1.000 mg:** comprimido recubierto con película de color naranja, ovalado, biconvexo, de tamaño 22,2 x 10,8 mm y marcados con el número "100" en una cara y "1000" en la otra. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** En pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2: Metsunix está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia o aquellos pacientes que ya estén siendo tratados con la combinación de sitagliptina y metformina. Metsunix está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio en combinación con una sulfonilurea (es decir, terapia de combinación triple) en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea. Metsunix está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio junto con un agonista del receptor gamma activado de proliferador de peroxisoma (PPAR γ) (es decir, una tiazolidindiona) como terapia de combinación triple en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR γ . Metsunix también está indicado como terapia adicional a insulina (es decir, terapia de combinación triple) como adyuvante a la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes en los que una dosis estable de insulina y metformina por sí solos no proporcionen un control glucémico adecuado. **4.2 Posología y forma de administración** Posología La dosis del tratamiento antihiper glucémico con sitagliptina/metformina se debe individualizar basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia, sin superar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina y 2.000 mg de metformina. La dosis inicial en pacientes ya tratados con metformina consiste en 100 mg diarios de sitagliptina más la dosis de metformina que ya están tomando una vez al día. Los pacientes que toman una dosis diaria de metformina en forma de liberación inmediata, administrada dos veces al día, pueden cambiar a sitagliptina/metformina una vez al día con la misma dosis diaria total de metformina. Sitagliptina/metformina 100 mg/1.000 mg administrado una vez al día está destinado a pacientes que ya están tratados con una dosis diaria de 1.000 mg de comprimidos de metformina (liberación prolongada o inmediata). Sitagliptina/metformina 50 mg/1.000 mg (administrado en dosis de dos comprimidos una vez al día) está destinado a la terapia de mantenimiento para pacientes que ya reciben tratamiento con una dosis diaria de 2.000 mg de comprimidos de metformina (liberación prolongada o inmediata). A los pacientes tratados con metformina hidrocloreto (de liberación prolongada o inmediata) a una dosis de 1.500 mg diarios, se les puede proponer cambiar a un comprimido de sitagliptina/metformina 50 mg/500 mg y un comprimido de sitagliptina/metformina 50 mg/1.000 mg tomados simultáneamente. Para pacientes tratados con metformina hidrocloreto a una dosis superior a 2.000 mg diarios, no se recomienda cambiar a sitagliptina/metformina. Para pacientes que no pueden tolerar sitagliptina/metformina 50 mg/1.000 mg administrado en dosis de dos comprimidos una vez al día, se debe considerar la administración de sitagliptina/metformina 50 mg/1.000 mg dos veces al día, ambas dosis administrándose con alimentos. **Adultos con función renal normal (TFG \geq 90 mL/min)** En pacientes no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia. Para los pacientes que no se controlan adecuadamente con metformina sola, la dosis inicial habitual consiste en 100 mg diarios de sitagliptina más la dosis de metformina que ya están tomando. Posología en pacientes que ya se les esté tratando con la combinación de sitagliptina y metformina. En pacientes que cambian desde la administración conjunta de sitagliptina y metformina, sitagliptina/metformina se debe iniciar a la dosis de sitagliptina y metformina que ya estuvieran tomando. Posología en pacientes que no se controlen adecuadamente con la terapia de combinación doble con la dosis máxima tolerada de metformina junto con una sulfonilurea. La dosis consiste en una dosis diaria de 100 mg y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando sitagliptina/metformina se usa en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4). Posología en pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por la dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR γ . La dosis consiste en una dosis diaria de 100 mg y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Posología en pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por insulina y la dosis máxima tolerada de metformina. La dosis consiste en una dosis diaria de 100 mg y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando sitagliptina/metformina se usa en combinación con insulina, puede ser necesaria una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4). Para las diferentes dosis de metformina, sitagliptina/metformina está disponible en concentraciones de 50 mg de sitagliptina y 500 mg de metformina hidrocloreto, 50 mg de sitagliptina y 1.000 mg de metformina hidrocloreto o 100 mg de sitagliptina y 1.000 mg de metformina hidrocloreto. Todos los pacientes deben continuar con su dieta recomendada con una distribución adecuada de la ingesta de hidratos de carbono durante el día. **Poblaciones especiales Insuficiencia renal** No es necesario ningún ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular [TFG] \geq 60 mL/min). Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con medicamentos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses. Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica (ver sección 4.4) antes de considerar el inicio con metformina en pacientes con TFG < 60 mL/min. Si no se dispone de la dosis adecuada de este medicamento, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija. **TFG mL/min 60-89 Metformina (liberación prolongada)** La dosis máxima diaria es de 2.000 mg. Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal. **Sitagliptina** La dosis máxima diaria es 100 mg. **TFG mL/min 45-59 Metformina (liberación prolongada)** La dosis máxima diaria es de 2.000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima. **Sitagliptina** La dosis máxima diaria es 100 mg. **TFG mL/min 30-44 Metformina (liberación prolongada)** La dosis máxima diaria es de 1.000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima. **Sitagliptina** La dosis máxima diaria es 50 mg. **TFG mL/min <30 Metformina (liberación prolongada)** Metformina está contraindicada. **Sitagliptina** La dosis máxima diaria es 25 mg. **Insuficiencia hepática** No se debe usar sitagliptina/metformina en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2). **Pacientes de edad avanzada** Como la metformina y la sitagliptina se excretan por el riñón, sitagliptina/metformina se debe usar con precaución a medida que la edad aumenta. Es necesaria la monitorización de la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en los ancianos (ver las secciones 4.3 y 4.4). **Población pediátrica** Sitagliptina/metformina no se debe utilizar en niños y adolescentes de 10 a 17 años debido a su escasa eficacia. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2. No se ha estudiado el uso de sitagliptina/metformina en pacientes pediátricos menores de 10 años. **Forma de administración** Vía oral. Trague los comprimidos enteros con un vaso de agua. No mastique. Metsunix se debe administrar con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a la metformina. **4.3 Contraindicaciones** Metsunix está contraindicado en pacientes con: - hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver las secciones 4.4 y 4.8); - cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética); - pre-coma diabético; - insuficiencia renal grave (TFG < 30 mL/min) (ver sección 4.4); - problemas agudos con capacidad para alterar la función renal, como: • deshidratación, • infección grave, • shock, • administración intravascular de agentes de contraste yodados (ver sección 4.4); - enfermedad aguda o crónica que puede producir hipoxia tisular, como: • insuficiencia cardíaca o respiratoria, • infarto de miocardio reciente, • shock; - insuficiencia hepática; - intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo; - lactancia. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo General** Sitagliptina/metformina no se debe usar en pacientes con diabetes tipo 1 y no se debe utilizar para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. **Pancreatitis aguda** El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Se ha observado la desaparición de la pancreatitis después de la interrupción de la sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo), pero muy raramente han sido notificados casos de pancreatitis necrosante o hemorrágica y/o muerte. Si hay sospecha de pancreatitis, tanto la administración de sitagliptina/metformina como la de otros medicamentos potencialmente sospechosos debe ser interrumpida; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con sitagliptina/metformina. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis. **Acidosis láctica** La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica. En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario. Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica (ver las secciones 4.3 y 4.5). Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo (< 7,35), niveles de lactato plasmático aumentados (> 5 mmol/L) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato. **Función renal** Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces (ver sección 4.2). Sitagliptina/metformina está contraindicado en pacientes con TFG < 30 mL/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal (ver sección 4.3). **Hipoglucemia** Los pacientes que reciben sitagliptina/metformina en combinación con una sulfonilurea o con insulina pueden tener el riesgo de padecer hipoglucemia. Por tanto, puede ser necesario realizar una reducción de la dosis de la sulfonilurea o insulina. **Reacciones de hipersensibilidad** Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con sitagliptina en informes postcomercialización. Entre estas reacciones están anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, como el síndrome de Stevens-Johnson. La aparición de estas reacciones se produjo en los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina y algunos casos se produjeron después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, se debe suspender el tratamiento con sitagliptina/metformina, se debe valorar las posibles causas del acontecimiento y se debe instaurar un tratamiento alternativo para la diabetes (ver sección 4.8). **Penfigoide bulloso** Hay informes de postcomercialización de penfigoide bulloso en pacientes que toman inhibidores de la DPP-4 incluyendo sitagliptina. En caso de sospecha de penfigoide bulloso, el tratamiento con sitagliptina/metformina se debe interrumpir. **Cirugía** Sitagliptina/metformina se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable. **Administración de medios de contraste yodados** La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Por tanto, la administración de sitagliptina/metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable (ver las secciones 4.3 y 4.5). **Cambio en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada** Cualquier paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con sitagliptina/metformina que desarrolle anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedad vaga y mal definida) se debe evaluar rápidamente para comprobar la aparición de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucemia sanguínea y, si está indicado, pH sanguíneo, lactato, piruvato y niveles de metformina. Si se produce cualquier forma de acidosis, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente y deben iniciarse otras medidas correctoras adecuadas. **Metsunix contiene sodio** Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio". **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** La administración conjunta de dosis múltiples de sitagliptina junto con metformina no alteró significativamente la farmacocinética de la sitagliptina ni de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2. No se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas de sitagliptina/metformina con otros medicamentos; sin embargo, si se han realizado dichos estudios con los principios activos individualmente, es decir, con sitagliptina y metformina por separado. **Uso concomitante no recomendado Alcohol** La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática. **Medios de contraste yodados** La administración de sitagliptina/metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable (ver las secciones 4.3 y 4.4). **Combinaciones que requieren precauciones de empleo** Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inician o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal. El uso concomitante de medicamentos que interfieren con los sistemas frecuentes de transporte tubular renal implicados en la eliminación renal de metformina (p. ej., el transportador 2 de catión orgánico [OCT2]/inhibidores de extrusión de multifármacos y toxinas [MATE] tales como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) podría aumentar la exposición sistémica a metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considerar los beneficios y los riesgos del uso concomitante. Cuando se coadministran tales medicamentos, se debe considerar realizar una vigilancia estrecha del control glucémico, el ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento diabético. Los glucocorticoides (administrados tanto por vías sistémicas como locales), los agonistas beta-2 y los diuréticos tienen actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y se debe realizar una monitorización más frecuente de la glucemia, especialmente al comienzo del tratamiento con dichos medicamentos. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiper glucémico durante el tiempo

que dure la administración conjunta con cualquiera de los otros medicamentos y al suspenderlos. Los inhibidores de la ECA (IECA) pueden reducir los niveles de glucemia. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiperlipémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con el IECA y al suspenderlo. **Efectos de otros medicamentos sobre la sitagliptina** Los datos *in vitro* y clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas después de la administración conjunta de otros medicamentos es bajo. Los estudios *in vitro* indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de la sitagliptina es el CYP3A4, con contribución del CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluido el que se produce a través de CYP3A4, desempeña sólo un pequeño papel en el aclaramiento de la sitagliptina. El metabolismo puede desempeñar un papel más importante en la eliminación de la sitagliptina en el contexto de una insuficiencia renal grave o una enfermedad renal terminal (ERT). Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes de CYP3A4 (es decir, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de la sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o ERT. No se han evaluado los efectos de los inhibidores potentes de CYP3A4 en el contexto de la insuficiencia renal en un estudio clínico. Los estudios de transporte *in vitro* demostraron que la sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína P y del transportador de aniones orgánicos-3 (OAT3). El transporte de la sitagliptina mediado por OAT3 fue inhibido *in vitro* por el probenecid, aunque el riesgo de interacciones clínicamente significativas se considera que es bajo. No se ha evaluado *in vivo* la administración concomitante de inhibidores de OAT3. Ciclosporina: Se realizó un estudio para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína P, sobre la farmacocinética de la sitagliptina. La administración conjunta de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó el AUC y la C_{max} de la sitagliptina en aproximadamente un 29% y un 68%, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de la sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El aclaramiento renal de la sitagliptina no se alteró significativamente. Por tanto, no serían de esperar interacciones significativas con otros inhibidores de la glucoproteína P. **Efectos de la sitagliptina sobre otros medicamentos Digoxina:** Sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina. Después de la administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con 100 mg de sitagliptina al día durante 10 días, el AUC plasmático de digoxina aumentó una media de 11% y la C_{max} plasmática una media de 18%. No se recomienda ajustar la dosis de digoxina. Sin embargo, se debe vigilar a los pacientes con riesgo de toxicidad por digoxina cuando se administren de forma concomitante sitagliptina y digoxina. Los datos *in vitro* sugieren que la sitagliptina no inhibe ni induce las isoenzimas CYP450. En ensayos clínicos, la sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de la metformina, la gliburida, la simvastatina, la rosiglitazona, la warfarina o los anticonceptivos orales, aportando pruebas *in vivo* de una baja propensión para producir interacciones con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y el transportador de cationes orgánicos (OCT). La sitagliptina podría ser un inhibidor leve de la glucoproteína P *in vivo*. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia Embarazo** No existen datos adecuados sobre la utilización de sitagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad para la reproducción con dosis altas de sitagliptina (ver sección 5.3). Datos limitados sugieren que el uso de metformina en mujeres embarazadas no se asocia con un incremento del riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver también sección 5.3). No se debe utilizar sitagliptina/metformina durante el embarazo. Si la paciente desea quedarse embarazada o si se produce un embarazo, el tratamiento se debe interrumpir y cambiar a la paciente lo antes posible a un tratamiento con insulina. **Lactancia** No se han realizado estudios en animales durante la lactancia con los principios activos combinados de este medicamento. En estudios realizados con los principios activos individualmente, tanto la sitagliptina como la metformina se excretan en la leche de ratas lactantes. La metformina se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se desconoce si la sitagliptina se excreta en la leche materna. Por tanto, no se debe usar sitagliptina/metformina en mujeres que se encuentren en periodo de lactancia (ver sección 4.3). **Fertilidad** Los datos en animales no sugieren un efecto del tratamiento con sitagliptina sobre la fertilidad masculina y femenina. Los datos en humanos son insuficientes. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de sitagliptina/metformina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta que se han notificado mareos y somnolencia con la utilización de sitagliptina. Además, se debe avisar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando se usa sitagliptina/metformina en combinación con una sulfonilurea o con insulina. **4.8 Reacciones adversas** Resumen del perfil de seguridad. No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos de sitagliptina/metformina, pero se ha demostrado la bioequivalencia de sitagliptina/metformina frente a la administración conjunta de sitagliptina y metformina (ver sección 5.2). Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilurea (13,8%) e insulina (10,9%). Sitagliptina y Metformina Tabla de reacciones adversas A continuación se enumeran las reacciones adversas por término preferido de MedDRA, por el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia absoluta (Tabla 1). Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Tabla 1: Frecuencia de reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos controlados con placebo de sitagliptina y metformina en monoterapia, y en la experiencia postcomercialización** Reacción adversa **Trastornos de la sangre y del sistema linfático** trombocitopenia **Frecuencia de la reacción adversa** Rara. **Reacción adversa** **Trastornos del sistema inmunológico** reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas* † **Frecuencia de la reacción adversa** Frecuencia no conocida. **Reacción adversa** **Trastornos del metabolismo y de la nutrición** hipoglucemia† **Frecuencia de la reacción adversa** Frecuente. **Reacción adversa** **Trastornos del sistema nervioso** somnolencia **Frecuencia de la reacción adversa** Poco frecuente. **Reacción adversa** **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos** enfermedad pulmonar intersticial* **Frecuencia de la reacción adversa** Frecuencia no conocida. **Reacción adversa** **Trastornos gastrointestinales** diarrea **Frecuencia de la reacción adversa** Poco frecuente. **Reacción adversa** **Trastornos gastrointestinales** náuseas **Frecuencia de la reacción adversa** Frecuente. **Reacción adversa** **Trastornos gastrointestinales** flatulencia **Frecuencia de la reacción adversa** Frecuente. **Reacción adversa** **Trastornos gastrointestinales** estreñimiento **Frecuencia de la reacción adversa** Poco frecuente. **Reacción adversa** **Trastornos gastrointestinales** dolor abdominal superior **Frecuencia de la reacción adversa** Poco frecuente. **Reacción adversa** **Trastornos gastrointestinales** vómitos **Frecuencia de la reacción adversa** Frecuente. **Reacción adversa** **Trastornos gastrointestinales** pancreatitis aguda* †, ‡ **Frecuencia de la reacción adversa** Frecuencia no conocida. **Reacción adversa** **Trastornos gastrointestinales** pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante* † **Frecuencia de la reacción adversa** Frecuencia no conocida. **Reacción adversa** **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** prurito* **Frecuencia de la reacción adversa** Poco frecuente. **Reacción adversa** **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** angioedema*. † **Frecuencia de la reacción adversa** Frecuencia no conocida. **Reacción adversa** **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** erupción cutánea*. † **Frecuencia de la reacción adversa** Frecuencia no conocida. **Reacción adversa** **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** urticaria*. † **Frecuencia de la reacción adversa** Frecuencia no conocida. **Reacción adversa** **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** vasculitis cutánea*. † **Frecuencia de la reacción adversa** Frecuencia no conocida. **Reacción adversa** **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson*. † **Frecuencia de la reacción adversa** Frecuencia no conocida. **Reacción adversa** **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** penfigoide bulloso* **Frecuencia de la reacción adversa** Frecuencia no conocida. **Reacción adversa** **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** migraña* **Frecuencia de la reacción adversa** Frecuencia no conocida. **Reacción adversa** **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** dolor en una extremidad* **Frecuencia de la reacción adversa** Frecuencia no conocida. **Reacción adversa** **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** artralgia* **Frecuencia de la reacción adversa** Frecuencia no conocida. **Reacción adversa** **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** dolor de espalda* **Frecuencia de la reacción adversa** Frecuencia no conocida. **Reacción adversa** **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** artropatía* **Frecuencia de la reacción adversa** Frecuencia no conocida. **Reacción adversa** **Trastornos renales y urinarios** función renal alterada* **Frecuencia de la reacción adversa** Frecuencia no conocida. **Reacción adversa** **Trastornos renales y urinarios** insuficiencia renal aguda* **Frecuencia de la reacción adversa** Frecuencia no conocida. *Las reacciones adversas fueron identificadas a través de la vigilancia postcomercialización. †Ver sección 4.4. ‡Ver a continuación Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS. **Descripción de reacciones adversas seleccionadas** Algunas reacciones adversas se observaron con mayor frecuencia en los estudios de uso combinado de sitagliptina y metformina con otros medicamentos antidiabéticos que en los estudios de sitagliptina y metformina en monoterapia. Reacciones adversas como hipoglucemia (muy frecuentes con sulfonilurea o insulina), estreñimiento (frecuentes con sulfonilurea), edema periférico (frecuentes con pioglitazona) y cefalea y sequedad de boca (poco frecuentes con insulina). **Sitagliptina** En ensayos en monoterapia en los que se administraron 100 mg de sitagliptina sola una vez al día comparados con placebo, las reacciones adversas notificadas fueron dolor de cabeza, hipoglucemia, estreñimiento y mareos. Entre estos pacientes, los acontecimientos adversos notificados independientemente de su relación causal con la medicación que se produjeron en al menos el 5% fueron las infecciones de vías respiratorias superiores y la nasofaringitis. Además, se notificaron casos de artrosis y dolor en la extremidad con frecuencias definidas como poco frecuentes (> 0,5% superior entre los usuarios de sitagliptina con respecto a la ocurrida en el grupo control). **Metformina** Los síntomas gastrointestinales fueron notificados como muy frecuentes en los estudios clínicos y en el uso postcomercialización de metformina. Síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito se producen con más frecuencia durante el inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Otras reacciones adversas asociadas con metformina incluyen sabor metálico (frecuente); acidosis láctica, trastornos de la función hepática, hepatitis, urticaria, eritema y prurito (muy raras). El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado con una disminución en la absorción de la vitamina B12 que muy raramente puede producir déficit de vitamina B12 clínicamente significativo (p. ej., anemia megaloblástica). Las categorías de frecuencia se basan en la información disponible de la Ficha Técnica de metformina en la UE. **Población pediátrica** En los ensayos clínicos realizados con este medicamento en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con diabetes mellitus tipo 2, el perfil de reacciones adversas fue por lo general comparable al observado en adultos. En pacientes pediátricos con o sin insulina de base, la sitagliptina se asoció con un riesgo mayor de hipoglucemia. **Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS** El Estudio de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con sitagliptina (TECOS) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg al día (o 50 mg al día si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basal era ≥ 30 y < 50 mL/min/1,73 m²) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población por intención de tratar. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA1c y factores de riesgo cardiovascular. La incidencia global de acontecimientos adversos graves en los pacientes que estaban recibiendo sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo. En la población por intención de tratar, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 2,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 2,5% en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban utilizando insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 1,0% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,7% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de acontecimientos de pancreatitis confirmados por adjudicación fue de 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,2% en los pacientes tratados con placebo. **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **4.9 Sobredosis** Durante ensayos clínicos controlados en pacientes sanos, fueron administradas dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina. En uno de los ensayos clínicos, se observaron aumentos mínimos del QTc, no considerados clínicamente relevantes, con una dosis de 800 mg de sitagliptina. No se dispone de experiencia de tratamiento en ensayos clínicos con dosis superiores a 800 mg. En ensayos a dosis múltiples fase I, no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas con la dosis con la administración de sitagliptina a dosis de hasta 600 mg al día durante periodos de hasta 10 días y 400 mg al día durante periodos de hasta 28 días. Una sobredosis elevada de metformina (o riesgos coexistentes de acidosis láctica) puede producir acidosis láctica, que se considera una emergencia médica y debe tratarse en el hospital. El método más eficaz para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis. En ensayos clínicos, aproximadamente el 13,5% de la dosis se eliminó durante una sesión de hemodiálisis de duración de 3 a 4 horas. Puede valorarse la necesidad de realizar una hemodiálisis prolongada si se considera clínicamente adecuado. Se desconoce si la sitagliptina es dializable por diálisis peritoneal. En caso de que se produzca una sobredosis, es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, p. ej., eliminar el material no absorbido del tubo digestivo, emplear monitorización clínica (incluyendo la obtención de un electrocardiograma) e instaurar tratamiento de apoyo si es necesario. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS** Consultar ficha técnica completa en el Centro de información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA, a través del siguiente link: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>. **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1 Lista de excipientes** **Capa de metformina de liberación prolongada** Hipromelosa Estearato de magnesio **Capa de sitagliptina de liberación inmediata** Hidrógeno fosfato cálcico Celulosa microcristalina Fumarato de estearilo y sodio Croscarmelosa sódica **Cubierta pelicular - Opadry II naranja (en dosis 100 mg/1.000 mg y 50 mg/500 mg)** Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado Dióxido de titanio (E171) Macrogol 4000 Talco Óxido de hierro amarillo (E172) Óxido de hierro rojo (E172) **Cubierta pelicular - Opadry II blanco (en dosis 50 mg/1.000 mg)** Alcohol polivinílico Dióxido de titanio (E171) Macrogol 4000 Talco **6.2 Incompatibilidades** No procede. **6.3 Periodo de validez** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** Blísteres de PVC/PVDC-Aluminio. Envases de 28, 30, 56 y 60 comprimidos de liberación modificada. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Adamed Laboratorios, S.L.U. c/ de las Rosas de Aravaca, 31 - 2ª planta 28023 Madrid España. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Metsunix 50 mg/500 mg comprimidos de liberación modificada, Nº Reg.: 86.710 Metsunix 50 mg/1.000 mg comprimidos de liberación modificada, Nº Reg.: 86.709 Metsunix 100 mg/1.000 mg comprimidos de liberación modificada, Nº Reg.: 86.708 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Marzo 2022 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 02/2022 **11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN Y REEMBOLSO** Con receta médica. Incluido en el SNS. **12. PRESENTACIÓN, CÓDIGO NACIONAL Y PRECIO** Metsunix 50 mg/1.000 mg comprimidos de liberación modificada, 56 comprimidos /CN:733270./1/ PVP IVA: 33,77€ **CONSULTAR LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR.**

NUEVO

MET-2304

 **Metsunix**
sitagliptina / metformina
de liberación modificada

La primera combinación fija de metformina de liberación modificada y sitagliptina^{1,2}

La misma dosis
de siempre
en **1 sola toma**
diaria²

2 COMPRIMIDOS
1 VEZ AL DÍA²

Sitagliptina

iDPP4 de confianza: el
más ampliamente
prescrito en España^{3*}

Metformina de liberación modificada

Por primera vez, con recubrimiento
para una liberación sostenida que
permite espaciar las dosis^{1,2*}



Inspirados
por el corazón


ADAMED

1. Fichas técnicas combinaciones fijas de iDPP4 con metformina disponibles en <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>. Último acceso: enero 2023. 2. Ficha técnica de Metsunix disponible en https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/86709/FT_86709.pdf. Último acceso: enero 2023. 3. IQVIA. Datos de iDPP4 España. Último acceso: enero 2023. *Ilustración: el comprimido real tiene un aspecto diferente. Fichas técnicas a su disposición. Solicítelas al personal de Adamed.