

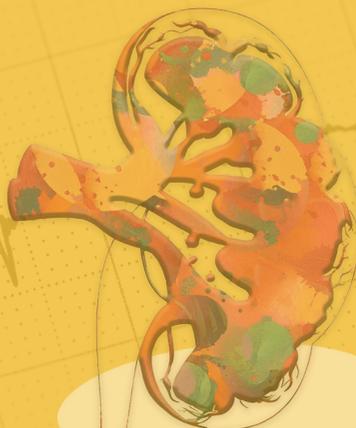
Recomendaciones
SEMERGEN



*GRUPOS DE TRABAJO:
APARATO DIGESTIVO,
DIABETES MELLITUS,
HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y ECV,
UROLOGÍA (NEFROLOGÍA Y VÍAS URINARIAS)*

ACTUALIZACIÓN 2024

PACIENTE CARDIORRENAL METABÓLICO



PACIENTE CARDIORRENAL METABÓLICO

AUTORES

Dra. M^a Pilar Alonso Álvarez

Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud A Ponte. Ourense.
Miembro del Grupo de Trabajo de Nefrourología de SEMERGEN

Dr. Ezequiel Arranz Martínez

Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud San Blas. Parla. Madrid.
Coordinador del Grupo de Trabajo de Diabetes de SEMERGEN

Dra. María José Castillo Moraga

Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Sanlúcar Barrio Bajo. Sanlúcar de
Barrameda. Cádiz. Colaboradora del Grupo de Trabajo de Diabetes de SEMERGEN.
Miembro de los Grupos de Trabajo de Hipertensión Arterial y Enfermedad Cardiovascular y
Dolor y Cuidados Paliativos de SEMERGEN

Dra. Noelia Fontanillas Garmilla

Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Bezana. Cantabria.
Coordinadora del Grupo de Trabajo de Aparato Digestivo de SEMERGEN

Dra. Ana Belén García Garrido

Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud José Barros.
Camargo Interior. Muriedas. Cantabria.
Miembro del Grupo de Trabajo de Aparato Digestivo de SEMERGEN

Dra. Flora López Simarro

Medicina Familiar y Comunitaria. Barcelona.
Miembro de los Grupos de Trabajo de Gestión del Medicamento, Inercia Clínica y
Seguridad del Paciente y de Diabetes de SEMERGEN

Dr. Vicente Pallarés Carratalá

Medicina Familiar y Comunitaria. Unidad de Vigilancia de la Salud.
Departamento de Medicina. Universitat Jaume I. Castellón. Unión de Mutuas. Castellón.
Coordinador del Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial y Enfermedad Cardiovascular
de SEMERGEN

Dra. Noemí Pérez León

Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Gran Sol. Badalona.
Coordinadora del Grupo de Trabajo de Nefrourología de SEMERGEN



MedicalCommunications

Cuquerella Medical Communications

Avda. Sur del Aeropuerto de Barajas nº16. Edificio de oficinas Eisenhower.
28042 Madrid

www.cuquerellamedical.com

DEPÓSITO LEGAL: M-10255-2024 • ISBN: 978-84-09-59303-3

Queda rigurosamente prohibida, sin previa autorización por escrito de los editores,
la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier procedimiento.

Boehringer Ingelheim y Lilly solo patrocinan la edición e impresión del material. En ningún caso han participado en la creación y desarrollo del contenido del mismo

ÍNDICE

MÓDULO 1. VISIÓN METABÓLICA Y CARDIORRENAL DEL PACIENTE CON DM2

1. Objetivos de control glucémico y mantenimiento de los mismos	7
1.1. Objetivos de control glucémico	7
1.2. Tratamiento hipoglucemiante.....	11
1.3. Intensificación precoz	14
1.4. Inercia terapéutica	15
2. Obesidad y control del peso en las personas con DM2	16
2.1. Impacto del sobrepeso y la obesidad en la prediabetes y la diabetes.....	17
2.2. Tratamiento de la obesidad como parte del tratamiento de la DM2	18
2.3. Tratamiento farmacológico de la persona con DM2 y obesidad.....	19
3. Control de otros factores de riesgo cardiovascular	23
3.1. Tabaco.....	23
3.2. Hipertensión arterial	23
3.3. Gestión de los lípidos.....	24
Bibliografía	26

MÓDULO 2. LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN PERSONAS CON DIABETES

1. Introducción. La enfermedad vascular aterosclerótica en la persona con diabetes y prediabetes. Estratificación del riesgo cardiovascular en la diabetes	29
1.1. Estratificación del riesgo cardiovascular en las personas con diabetes.....	30
1.2. Objetivos de control de factores de riesgo vascular en personas con diabetes	30
2. Enfermedad coronaria e insuficiencia cardiaca en la persona con diabetes	36
2.1. Enfermedad coronaria aterosclerótica sintomática en personas con diabetes.....	36
2.2. Enfermedad coronaria aterosclerótica asintomática en personas con diabetes.....	36
2.3. Abordaje de la persona con DM2 e insuficiencia cardiaca en atención primaria.....	37
3. Enfermedad cerebrovascular en personas con diabetes	39
4. Enfermedad arterial periférica de extremidades inferiores en personas con diabetes	40
Bibliografía	43

MÓDULO 3. CONTROL RENAL

1. Introducción	47
1.1. Epidemiología	47
1.2. Enfermedad renal crónica: definición y diagnóstico	48
1.3. Enfermedad renal crónica: estadiaje, factores de riesgo y cribado	49
1.4. Enfermedad renal crónica: definición de progresión	53
2. Tratamiento de la enfermedad renal crónica	55
2.1. Medidas generales	55
2.2. Objetivos específicos de tratamiento	55
3. Seguimiento y manejo de las complicaciones	60
3.1. Seguimiento	60
3.2. Complicaciones	60
4. Criterios de derivación	62
Bibliografía	63

MÓDULO 4. EL PACIENTE CON ENFERMEDAD HEPÁTICA ESTEATÓSICA ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABÓLICA (EHMet-MASLD)

1. Introducción	65
1.1. Nomenclatura	65
1.2. Prevalencia	66
1.3. Comorbilidades	67
1.4. Asociación con diabetes mellitus tipo 2	69
2. Diagnóstico en atención primaria	69
2.1. Marcadores serológicos indirectos	70
2.2. Marcadores radiológicos: elastografía	71
2.3. Estratificación del riesgo	72
3. Tratamiento	73
3.1. Cambios en el estilo de vida	73
3.2. Cirugía bariátrica y técnicas endoscópicas	74
3.3. Tratamiento farmacológico	75
4. Derivación	77

MÓDULO

VISIÓN METABÓLICA Y CARDIORRENAL DEL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Abordaje metabólico en la persona con diabetes mellitus tipo 2

Dr. Ezequiel Arranz Martínez

*Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud San Blas. Parla, Madrid.
Coordinador Grupo de Trabajo de Diabetes de SEMERGEN*

Dra. Flora López Simarro

Medicina Familiar y Comunitaria. Barcelona. Miembro de los Grupos de Trabajo de Diabetes y Gestión del medicamento, adherencia y seguridad del paciente de SEMERGEN

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica y compleja. Los objetivos del tratamiento en las personas con DM2 son: reducir complicaciones y mortalidad y mejorar la calidad de vida. El abordaje ha de ser multifactorial basado en: control glucémico, del peso, de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y de las complicaciones y comorbilidades (**figura 1**)¹. En este módulo nos centraremos en el control glucémico, del peso y de los FRCV.

1. OBJETIVOS DE CONTROL GLUCÉMICO Y MANTENIMIENTO DE LOS MISMOS

1.1. Objetivos de control glucémico

La importancia del control glucémico estricto radica en la reducción de la hiperglucemia sintomática y en la disminución de las complicaciones microvasculares, tal y como se ha demostrado en un metaanálisis reciente donde el control estricto frente al control convencional reducía la fotocoagulación, la progresión de la retinopatía diabética, la incidencia o progresión del edema macular y el riesgo de microalbuminuria y macroalbuminuria o proteinuria². El impacto del control de la glucosa en las complicaciones macrovasculares es menos seguro, si bien va a depender del momento en el que se realice la intensificación del tratamiento¹.

El control glucémico se realiza en la actualidad a través de la determinación de glucosa en sangre, la **hemoglobina glicosilada (HbA_{1c})** y la **monitorización continua de la glucosa (MCG)**³.

Figura 1. Abordaje integral de la persona con diabetes



El principal parámetro para valorar el control en la persona con DM2 es la HbA_{1c}. Se trata de una herramienta con un excelente rendimiento y un fuerte valor predictivo de complicaciones. Refleja la glucemia promedio de los últimos 3 meses aproximadamente. La periodicidad de la determinación depende de la estabilidad del grado de control previo³:

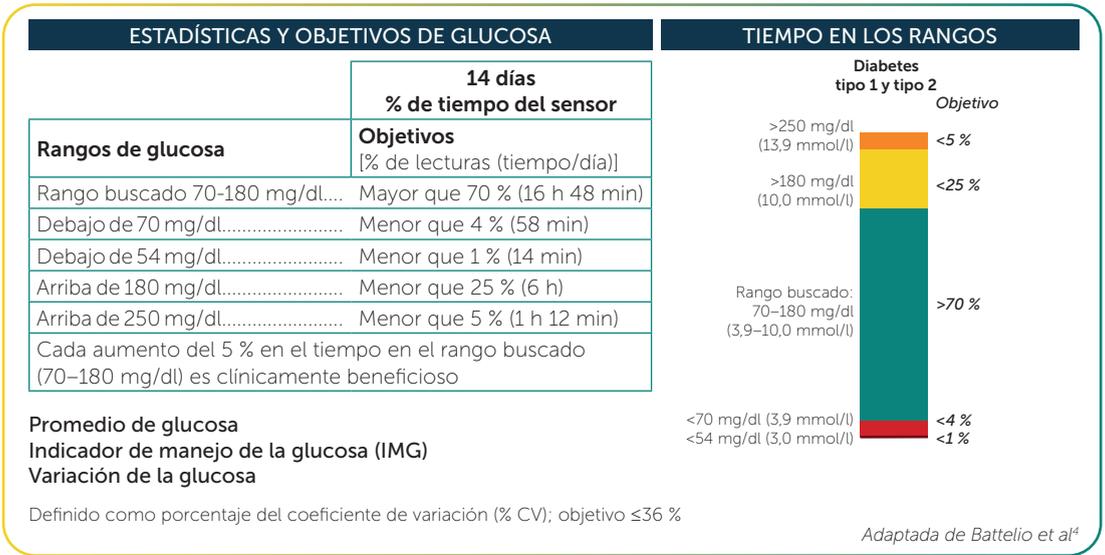
- Al menos **dos veces al año** en pacientes que cumplen los objetivos del tratamiento y que tienen un control glucémico estable.
- Al menos **trimestralmente** en pacientes cuya terapia haya cambiado recientemente o que no alcancen los objetivos glucémicos.

La determinación de la HbA_{1c} puede verse distorsionada/alterada sobre todo por las condiciones que afectan el recambio de glóbulos rojos: anemias, hemoglobinopatías, transfusión recientes, enfermedad renal crónica (tratamiento con eritropoyetina y hemodiálisis) y embarazo. Otro inconveniente es que no aporta datos sobre la variabilidad glucémica¹.

La evaluación de la HbA_{1c} podría ser sustituida en la clínica por una evaluación de la MCG de 14 días sobre todo en personas que utilizan insulina. Para el resto puede ser una carga e incrementar costes. La MCG mide la glucosa intersticial y aporta diferentes valores que son útiles para tomar decisiones respecto al ajuste de los tratamientos (**figura 2**)⁴:

- Glucosa media.
- **Indicador de control de la glucosa** (<7 %).
- **Variabilidad glucémica:** coeficiente de variación (CV ≤36 %).

Figura 2. Puntos principales incluidos en el informe del perfil de la glucosa ambulatoria (AGP)

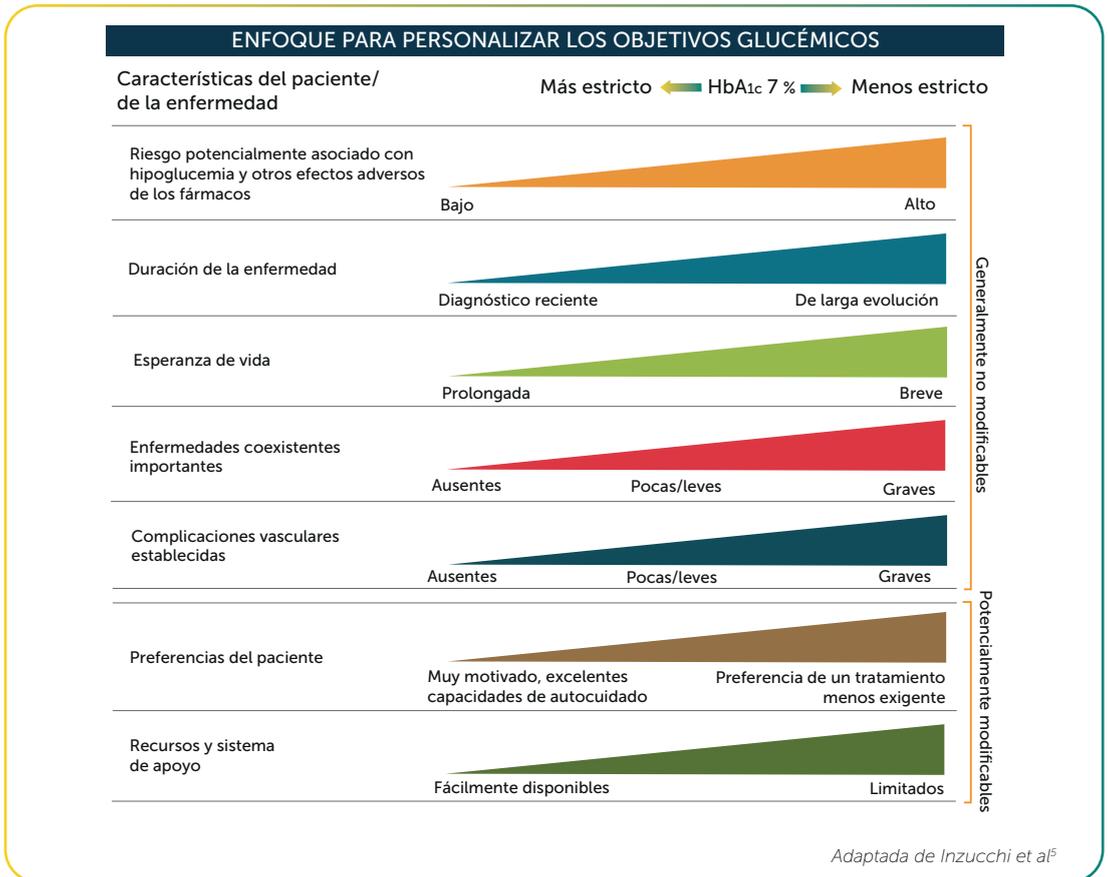


- **Tiempo en rango (TIR):** % de lecturas entre 70–180 mg/dl. Este valor se ha relacionado con el riesgo de complicaciones.
- **Tiempo por encima del rango (TAR):** hiperglucemia nivel 1 (181–250 mg/dl) e hiperglucemia nivel 2 (>250 mg/dl).
- **Tiempo debajo del rango (TBR):** hipoglucemia nivel 1 (54–69 mg/dl) e hipoglucemia nivel 2 (<54 mg/dl).

Los objetivos de control han de ser individualizados para cada paciente, teniendo en cuenta el riesgo de hipoglucemias y efectos adversos de los tratamientos, duración de la diabetes, expectativas de vida, comorbilidades o enfermedades cardiovasculares (ECV) asociadas, las preferencias del paciente y los recursos y sistemas de apoyo de la persona (figura 3)⁵. A continuación se exponen, con sus grados de recomendación, dichos objetivos³:

- Un objetivo de HbA_{1c} <7 % sería adecuado para la mayoría de las personas adultas, excluyendo embarazadas, sin hipoglucemias significativas (A).
- Objetivos más bajos del 7 % pueden ser aceptables e incluso beneficiosos si se pueden lograr de manera segura sin hipoglucemias significativas o efectos adversos de los fármacos (B).
- Objetivos de HbA_{1c} menos estrictos (<8 %) pueden ser apropiados para pacientes con expectativa de vida limitada. En pacientes con objetivos inadecuados de HbA_{1c} y alto riesgo de hipoglucemia se debe considerar la desintensificación de los tratamientos (B).

Figura 3. Factores del paciente y de la enfermedad utilizados para determinar los objetivos glucémicos óptimos. Las características y los condicionantes hacia la izquierda justifican esfuerzos más estrictos para reducir la HbA_{1c}, hacia la derecha sugieren esfuerzos menos estrictos



- Si se utiliza MCG el objetivo para la mayoría de los adultos, excepto embarazadas, es un TIR >70 % con TBR <4 % y un tiempo de <54 mg/dl <1 %. Para pacientes con fragilidad o alto riesgo de hipoglucemia, se recomienda un objetivo de TIR >50 % con TBR <1 % (B).
- Reevaluar los objetivos glucémicos en función de los criterios individualizados (E).

En general, las recomendaciones del grado de control para la mayoría de los adultos, exceptuando embarazadas, son³:

- HbA_{1c} <7 %.
- Glucosa plasmática capilar preprandial <130 mg/dl.
- Glucosa plasmática capilar posprandial <180 mg/dl.

1.2. Tratamiento hipoglucemiante

Se basa en dos pilares básicos: mantener un estilo de vida adecuado (terapia nutricional, actividad física y tener patrón de sueño correcto) y el tratamiento farmacológico.

Terapia nutricional

La terapia nutricional ha demostrado reducir la HbA_{1c} de -0,47 % a -0,82 %, similar al efecto de muchos fármacos, siendo la dieta mediterránea la que aporta mayores beneficios cardiovasculares, reducción del peso y de los valores de la HbA_{1c}^{1,6}. También retrasa la necesidad de usar fármacos hipoglucemiantes⁷.

La intervención intensiva en estilos de vida probablemente precise disminuciones de peso ≥ 10 % mantenidos en el tiempo para reducir ECV, mortalidad y otras complicaciones como la esteatosis hepática¹.

Actividad física y sueño

El ejercicio aeróbico regular puede reducir la HbA_{1c} -0,6 %, logrando mayores beneficios cuando la actividad se realiza posprandial y ≥ 45 minutos de duración. El ejercicio de resistencia también mejora los niveles de glucosa en sangre, la flexibilidad y el equilibrio. Es recomendable interrumpir la sedestación prolongada con ejercicios suaves¹.

Es muy importante mantener una buena higiene del sueño para reducir el riesgo de obesidad, mejorar el metabolismo de la glucosa y las alteraciones en el funcionamiento diurno. Además, las apneas obstructivas del sueño están presentes en la mitad de las personas con DM²¹. La cantidad de sueño guarda una relación en forma de «U» con los resultados de salud (obesidad y HbA_{1c}), y las duraciones de sueño largas (>8 h) y cortas (<6 h) tienen impactos negativos⁸.

Tratamiento farmacológico para reducir la glucosa

En la **tabla 1** se presentan los diferentes fármacos comercializados en la actualidad o próximos a incorporarse al arsenal terapéutico⁹.

Las recomendaciones respecto al tratamiento farmacológico para el control metabólico son las siguientes⁹:

- Se deben mantener estilos de vida saludables, con una buena educación y apoyo para el autocontrol, evitando la inercia clínica. Han de tenerse en cuenta los determinantes sociales. El tratamiento farmacológico debe estar centrado en la persona, sus comorbilidades y los objetivos a alcanzar (A), utilizando los que tienen eficacia demostrada para conseguir los objetivos, pudiendo necesitarse la terapia combinada (A).

Tabla 1. Medicamentos para reducir la glucemia. Resumen de sus características

	Eficacia	Hipoglucemias	Cambios en peso	Efectos CV	
				ECV	IC
Metformina	Alta	No	Neutro (potencial bajada modesta)	Potencial beneficio	Neutro
iSGLT-2	Intermedia-alta	No	Pérdida (intermedia)	Beneficio: Empagliflozina Canagliflozina	Beneficio: Empagliflozina Canagliflozina Dapagliflozina Ertugliflozina
arGLP-1	Alta/muy alta	No	Pérdida (intermedia/muy alta)	Beneficio: Dulaglutida Liraglutida Semaglutida (SC)	Neutro
				Neutro: Exenatida Lixisenatida	
Agonista dual del receptor de GIP y GLP-1	Muy alta	No	Pérdida (muy alta)	Pendiente investigación	Pendiente investigación
iDPP-4	Intermedia	No	Neutro	Neutro	Neutro (riesgo potencial saxagliptina)
Pioglitazona	Alta	No	Ganancia	Potencial beneficio	Aumenta riesgo
Sulfonilureas (2ª generación: glimepirida y gliclazida)	Alta	Sí	Ganancia	Neutro	Neutro
Insulina	Humana	Alta/muy alta	Ganancia	Neutro	Neutro
	Análogos				

arGLP-1: análogo del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1. CAD: cetoacidosis diabética. CV: cardiovascular. CVOT: ensayos de resultados cardiovasculares. ECV: enfermedad cardiovascular. ERC: enfermedad renal crónica. FG: filtrado glomerular. GI: gastrointestinal. GIP: polipéptido insulínico dependiente de glucosa. IC: insuficiencia cardíaca. ICC: insuficiencia cardíaca crónica. iDPP-4: inhibidor de la dipeptidilpeptidasa-4. iSGLT-2: inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2. SC: subcutáneo

	Efectos renales		Coste	Oral/SC	Otras consideraciones
	Progresión ERC	Dosis/consideraciones de uso			
Metformina	Neutro	Contraindicado en FG <30	Bajo	Oral	- Efectos secundarios GI - Déficit potencial de vitamina B ₁₂
iSGLT-2	Beneficio: Canagliflozina Dapagliflozina Empagliflozina	- Revisar ficha técnica de las diferentes moléculas - Efecto hipoglucemiante menor para FG bajos	Alto	Oral	- Riesgo de CAD (raro). CAD euglucémica. Interrumpir en situaciones de riesgo: ayuno prolongado, enfermedades agudas y 3 días antes de cirugía - ↑ riesgo de infecciones genitales micóticas - Riesgo de gangrena Fournier (eventos raros) - Riesgo de depleción de volumen, hipotensión, ajustar otros fármacos
arGLP-1	Beneficio en los CVOT impulsada por la albuminuria Dulaglutida Liraglutida Semaglutida (SC)	- Revisar ficha técnica de las diferentes moléculas - No ajuste de dosis: Dulaglutida, Liraglutida, Semaglutida - Monitorizar FG si al intensificar dosis aparecen efectos GI severos	Alto	SC/oral (sema-glutida)	- Riesgo de cáncer de tiroides (célula c) en roedores. No determinado en humanos - Explicar al paciente eventos adversos GI temporales. Ajustar dieta con alimentación consciente, pobre en grasas y pequeñas ingestas - Riesgo pancreatitis aguda no bien establecida causalidad. Suspender si sospecha - Riesgo de colestiasis y colecistitis. Suspender si sospecha
Agonista dual del receptor de GIP y GLP-1	Pendiente investigación	- Revisar ficha técnica de las diferentes moléculas - No ajustar dosis - Monitorizar FG si al intensificar dosis aparecen efectos GI severos	Alto	SC	- Riesgo de cáncer de tiroides (célula c) en roedores. No determinado en humanos - Explicar al paciente eventos adversos GI temporales. Ajustar dieta con alimentación consciente, pobre en grasas y pequeñas ingestas - Riesgo pancreatitis aguda no bien establecida causalidad. Suspender si sospecha - Riesgo de colestiasis y colecistitis. Suspender si sospecha
iDPP-4	Neutro	Requieren ajustes de dosis, excepto linagliptina	Alto	Oral	- Riesgo pancreatitis aguda no bien establecida. Suspender si sospecha - Dolor articular - Penfigoide bulloso. Suspender si sospecha
Pioglitazona	Neutro	No requiere ajuste de dosis No recomendado si afectación renal por retención de líquidos	Alto	Oral	- Riesgo de ICC - Retención de líquidos - Beneficio en esteatosis hepática - Riesgo de fracturas óseas
Sulfonilureas (2ª generación: glibeipirida y gliclazida)	Neutro	Contraindicadas en FG <30	Bajo	Oral	- Riesgo de mortalidad CV no bien establecida (glibeipirida es segura) - Usar con precaución si riesgo de hipoglucemia
Insulina	Humana	Neutro	Bajo	SC	- Reacción lugar inyección - Alto riesgo de hipoglucemia con humanas
	Análogos		Alto		

- Se han de tener en cuenta enfoques terapéuticos para conseguir los objetivos de control del peso (A).
- La metformina se ha de mantener al iniciar tratamiento con insulina (excepto si está contraindicada o no se tolera) para obtener beneficios metabólicos y glucémicos continuos (A).
- El tratamiento combinado temprano puede ser adecuado en algunas personas para prolongar el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (A).
- Considerar la introducción de insulina si hay evidencia de catabolismo (pérdida de peso), síntomas de hiperglucemia o HbA_{1c} >10 % o niveles de glucosa en sangre ≥ 300 mg/dl (E).
- Siempre que sea posible, es preferible utilizar un análogo del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) en vez de insulina (A).

1.3. Intensificación precoz

En la actualidad existen múltiples evidencias del beneficio de la intensificación del tratamiento de forma precoz en la evolución de la DM2, lo que se ha llamado «efecto legado».

El estudio UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) fue el primero en demostrar que el control glucémico temprano reducía las complicaciones microvasculares. Los pacientes supervivientes fueron valorados diez años tras terminar el estudio, encontrándose que el control era similar para los dos grupos (tratamiento intensivo vs. convencional), si bien los que habían estado al inicio en tratamiento intensivo presentaban una reducción del 16 % de mortalidad por todas las causas y del 15 % para el infarto de miocardio. Más tarde se valoraron los niveles individuales de HbA_{1c} a lo largo del tiempo, encontrando que reducciones de un 1 % tras el diagnóstico respecto a hacerlo 10 años después, disminuía siete veces la mortalidad por todas las causas a los 10–15 años (18,8 % vs. 2,7 %) y el riesgo de infarto de miocardio del 19,7 % vs. 6,5 % respectivamente¹⁰.

El efecto legado también se ha observado en estudios de cohortes. Un estudio que incluyó 34.737 personas con DM2 recién diagnosticadas y 10 años de supervivencia, encontró que los que estuvieron el primer año con HbA_{1c} $\geq 6,5$ %, respecto a los que estuvieron por debajo, presentaron más complicaciones micro y macrovasculares, y los que tuvieron HbA_{1c} ≥ 7 % presentaron mayor mortalidad¹¹.

La intensificación debe realizarse de forma rápida hasta conseguir los objetivos glucémicos fijados. En el estudio DISCOVER se incluyeron pacientes con mal control a los que se intensificó con segunda línea de tratamiento. Alcanzar valores de HbA_{1c} <7 % a los 6 meses era un factor predictivo de mantener el control glucémico a largo plazo¹².

Probablemente no todos los pacientes se benefician por igual del control glucémico intensivo. Los hallazgos de una revisión sistemática y metaanálisis que valoró la intensificación del tratamiento hipoglucemiante para disminuir la probabilidad de sufrir eventos macrovasculares, encontró mayores beneficios en los pacientes con DM2 de corta duración, sin ECV previa y con una larga esperanza de vida¹³.

Probablemente el efecto legado se justifica por el papel que tiene la epigenética, ya que las células expuestas a niveles elevados de glucemia producen alteraciones en las histonas que persisten a pesar de la utilización posterior de fármacos hipoglucemiantes, produciendo disfunción endotelial temprana y senescencia vascular, lo que podría explicar que las complicaciones cardiovasculares de la diabetes progresen incluso en presencia de un control glucémico óptimo¹⁴. De aquí la importancia de llevar al paciente de forma precoz a cifras normoglucémicas.

1.4. Inercia terapéutica

Se define la inercia terapéutica (o clínica) como la falta de intensificación de los tratamientos cuando los pacientes no están en los objetivos de control o de desintensificación de los mismos en pacientes que están sobretratados, bien por sus condicionantes clínicos (fragilidad) o por el uso de fármacos con alto riesgo de hipoglucemias (sulfonilureas o insulinas)¹⁵.

Las diferentes guías de práctica clínica recomiendan revisar e intensificar los tratamientos de forma regular cada 3–6 meses hasta conseguir los objetivos de control^{1,9}. La práctica clínica habitual demuestra que se tardan varios años en subir escalones terapéuticos, pudiendo llegar a ser de 5 años para añadir insulina, y la intensificación se hace con cifras muy elevadas de HbA_{1c}¹⁶.

Estudios realizados en nuestro entorno nos muestran la elevada inercia terapéutica a la que están sometidos los pacientes. Un estudio con la base de datos del SIDIAP (Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria) encontró que a pacientes con dos fármacos orales se les intensificó tratamiento con otro fármaco no insulínico con HbA_{1c} de 8,7 % y con insulina con cifras de 9,4 %, tardando 17,1 meses para modificar el tratamiento con cifras de HbA_{1c} entre 8–10 % y 10,1 meses para HbA_{1c} >10 %¹⁷. Otro estudio con pacientes con DM2 y obesidad en tratamiento con 2 fármacos orales y HbA_{1c} >8 %, encontró que estuvieron sometidos a inercia el 59,5 % de los pacientes durante el primer año y el 28,1 % a los 3 años¹⁸.

Los pacientes sometidos a inercia son más costosos a los sistemas sanitarios, por su mayor riesgo de complicaciones, ingresos hospitalarios, exploraciones complementarias y bajas laborales¹⁹.

Las causas por las que se produce la inercia terapéutica son multifactoriales, relacionadas con el profesional, el paciente y el sistema sanitario. Respecto a los profesionales, se reconoce que en los últimos años ha habido muchas novedades en el tratamiento de la DM2, pudiendo ser difícil su incorporación a la práctica clínica del médico de familia^{1,20}.

Se recomienda implantar una atención proactiva para reducir la inercia terapéutica¹:

- Reevaluar frecuentemente la consecución de los objetivos glucémicos individuales. Si no se cumplen, intensificar el tratamiento.
- Intensificar con tratamiento combinado. Hay evidencia suficiente para combinar un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) y un arGLP-1 aportando mejoras en la bajada de peso, la glucemia y los beneficios cardiorrenales. Se recomienda el tratamiento combinado si la HbA_{1c} está 1,5 % por encima del objetivo de control, si al diagnóstico la HbA_{1c} es >8,5 % y si intensificar fármaco a fármaco produce pérdida de la protección cardiorrenal.
- Tras la intensificación: valorar la carga terapéutica (utilizar combinaciones a dosis fijas de fármacos) y los efectos adversos para mejorar la adherencia terapéutica. También se debe revisar el impacto en el peso y la glucemia de forma regular.
- Valorar desintensificación de los tratamientos en: pacientes frágiles y con riesgo de hipoglucemia.
- Organizar la práctica clínica para reducir la inercia.

2. OBESIDAD Y CONTROL DEL PESO EN LAS PERSONAS CON DM2

La obesidad es una enfermedad crónica, compleja y multifactorial caracterizada por un aumento de la masa grasa y/o distribución anormal de la misma y, en consecuencia, por un incremento del peso, lo que produce modificaciones a nivel metabólico y endocrino con aumento de la morbimortalidad y menor esperanza de vida²¹. En la actualidad, la reducción de los niveles de actividad física y un incremento de la ingesta son las dos causas principales de obesidad, si bien también influyen la interacción de factores genéticos, sociales, conductuales, psicológicos, metabólicos, celulares y moleculares²².

Según el Estudio Nutricional de la Población Española, el 39,3 % de la población tiene sobrepeso y un 22 % obesidad, proporciones que aumentan con un menor nivel socioeconómico, en el sexo masculino y con la edad²³.

El índice de masa corporal es la medida más utilizada, seguida del perímetro de la cintura (PC) y porcentaje de masa grasa (PMG). El PC se correlaciona con la grasa intrabdominal visceral al igual que con el tamaño de los adipocitos de la región abdominal, clave en el entorno metabólico. El cálculo del PMG se obtiene a través de la ecuación CUN-BAE (Clínica Universitaria de Navarra-*Body Adiposity Estimator*)²⁴. Valores superiores al 25 % en hombres y al 35 % en mujeres son diagnósticos de obesidad (**tabla 2**).

Tabla 2. Clasificación según el porcentaje de grasa visceral. Fórmula CUN-BAE (Clínica Universitaria de Navarra-*Body Adiposity Estimator*)

Adiposidad	Masculina	Femenina
Normal	<20 %	<30 %
Sobrepeso	20–25 %	30–35 %
Obesidad	>25 %	>35 %

La obesidad y el sobrepeso se asocian a numerosos FRCV: dislipemia aterogénica, hipertensión arterial (HTA), fibrilación auricular, ictus, **prediabetes, DM2 y síndrome metabólico**, entre otros²¹.

La obesidad es causa prevenible de cáncer de colon y recto, mama en mujeres posmenopáusicas, endometrio, riñón, esófago y páncreas. Es el principal factor de riesgo para el síndrome de apnea-hipoapnea del sueño y está relacionada con la enfermedad del hígado graso no alcohólica (presente en el 100 % de los pacientes con obesidad mórbida). Además, se asocia a artrosis de cadera y rodilla, pero también de articulaciones no de carga como las manos. Con frecuencia los pacientes obesos son víctimas de estigmatización, de presiones psicológicas por señalamiento y de rechazo social²¹.

Se ha descrito el denominado «fenotipo metabólicamente sano» para identificar a pacientes que, a pesar de tener obesidad, no presentan las complicaciones metabólicas asociadas a este trastorno. Sin embargo, no se trataría de una alteración benigna, ya que presentan mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular a largo plazo en comparación con pacientes con normopeso, por lo que podría considerarse como una fase de transición hacia las complicaciones metabólicas, más que un trastorno específico²⁵.

2.1. Impacto del sobrepeso y la obesidad en la prediabetes y la diabetes

La obesidad aumenta el riesgo de desarrollar resistencia a la insulina (RI), siendo responsable del 44 % de la carga de DM2²⁶. No es, al menos en su inicio, un problema de déficit de insulina. De hecho, el paciente obeso tiene al comienzo hiperinsulinemia como respuesta a la

hiperglucemia que genera la RI. La grasa visceral, la más activa metabólicamente hablando, libera varios mediadores al sistema portal que genera hepatotoxicidad con RI hepática, cuya respuesta es la neoglucogénesis e hiperglucemia, con un aumento de la producción de insulina por las células β del páncreas.

No obstante, la hiperglucemia mantenida, el efecto lipotóxico, por la acción de los ácidos grasos libres y la respuesta inflamatoria generada por los acúmulos de grasa, condicionan la aparición de depósitos de amiloide en los islotes y la destrucción progresiva de las células β ²⁷. El resultado es el desarrollo de la hipoinsulinemia que conduce a la diabetes clínica.

La prevalencia de DM2 ha aumentado paralelamente al incremento mundial de sobrepeso y obesidad y, por otra parte, en torno al 90 % de las personas diagnosticadas de DM2 tienen dos o más comorbilidades, siendo las más frecuentes el sobrepeso, la obesidad, la HTA y la dislipemia. El estudio Steno-2 ha demostrado que la intervención multifactorial intensiva de todos estos FRCV consigue disminuir las complicaciones micro y macrovasculares, así como la mortalidad frente al tratamiento convencional²⁸.

La pérdida de peso en un obeso con intolerancia a la glucosa o con DM2 produce una extraordinaria mejoría de su alteración metabólica, normalizándose la hiperglucemia en muchos pacientes y permitiendo en todos la disminución de la dosis de fármacos previos (insulina o antidiabéticos no insulínicos)²⁹.

2.2. Tratamiento de la obesidad como parte del tratamiento de la DM2

Las estrategias utilizadas son: cambios en la nutrición, actividad física, asesoramiento conductual, terapia farmacológica, dispositivos médicos y cirugía metabólica³⁰.

Modificaciones de estilo de vida dirigidas a la pérdida de peso

El tratamiento inicial de toda alteración hidrocarbonada en el paciente con obesidad consiste en dieta equilibrada y ejercicio físico encaminado a perder peso³. De hecho, las estrategias intensivas de modificación del estilo de vida, con un adecuado programa que incluya dieta y ejercicio físico junto a apoyo psicológico, constituyen el abordaje terapéutico más costo-efectivo para la prevención de la DM2³¹.

El estudio Look AHEAD pudo demostrar que una pérdida del 5–10 % de peso en pacientes con DM2 reducía los niveles de HbA_{1c}, mejoraba los FRCV y disminuía el uso de medicamentos hipoglucemiantes, antihipertensivos e hipolipemiantes después de un año de intervención³². Un análisis *post-hoc* de este ensayo mostró que una pérdida ponderal de al menos un 10 % en el primer año, era capaz de reducir hasta en un 21 % el riesgo de eventos cardiovasculares o el ingreso por cardiopatía isquémica³³.

El estudio *Diabetes Remission Clinical Trial* (DiRECT) demostró que pérdidas superiores al 10 % del peso corporal en individuos con DM2 y con IMC superior a 35 kg/m² son capaces de producir un 33,9 % de remisión de la enfermedad y, si son superiores al 15 %, unos valores de HbA_{1c} inferiores al 6,5 % sin tratamiento antidiabético³⁴.

La prescripción de ejercicio físico debe ser personalizada, considerando preferencias y habilidades de cada persona, condición física, situación cardiopulmonar y ortopédica, medicación y discapacidades.

Aunque una revisión de los diferentes metaanálisis publicados de dietas hipocalóricas para controlar el peso en personas con DM2 no respaldan ningún perfil o estilo de macronutrientes en particular sobre otros⁶, el patrón de dieta mediterránea consigue mayor pérdida de peso, así como mejor control glucémico, lipídico y tensional⁷.

Las técnicas cognitivo-conductuales deben aplicarse para concienciar al sujeto de la responsabilidad que adquieren sus actos frente a la consecución de los objetivos establecidos³⁰.

El efecto de una gran pérdida de peso (≥ 10 %) en pacientes con diversas complicaciones relacionadas con el sobrepeso o la obesidad, como la DM2 y la HTA, mediante intervenciones en el estilo de vida o farmacoterapia (fentermina/topiramato 15/92 mg una vez al día o semaglutida subcutánea 2,4 mg una vez a la semana) produjo mejoras en la remisión de la DM2 y el control metabólico, los factores y enfermedades de riesgo cardiovascular (RCV), el cáncer y los marcadores de riesgo asociados, la osteoartritis, la apnea del sueño, la enfermedad renal crónica, la fertilidad y el embarazo³⁵.

2.3. Tratamiento farmacológico de la persona con DM2 y obesidad

Se debe prestar atención al resto de la medicación del paciente y, siempre que sea posible, se elegirán alternativas terapéuticas que no estén asociadas con el aumento de peso. Algunos ejemplos de medicamentos asociados con la ganancia ponderal son los antipsicóticos (clozapina, risperidona, haloperidol, etc.), antidepresivos (antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la monoaminooxidasa), glucocorticoides, anticonvulsivos (pregabalina, gabapentina) y β -bloqueantes (atenolol, metoprolol)³⁰.

Un metanálisis que evaluaba los diferentes tratamientos para reducir la glucosa en la DM2 encontró que los cambios de HbA_{1c} no estaban asociados con el IMC inicial, lo que indica que las personas con obesidad pueden beneficiarse de los mismos tratamientos para la DM2 que las personas con peso normal³⁶. Sin embargo, el abordaje debe centrarse en un enfoque integral, individualizado y multifactorial, más allá del control glucémico como único objetivo de control. En el abandono de la glucocentricidad ha ganado peso la valoración de las comorbilidades de cada paciente, priorizando la pérdida ponderal y evitando efectos menos deseados como las hipoglucemias.

Las guías y consensos de práctica clínica de las distintas sociedades científicas recomiendan el uso de fármacos que hayan demostrado beneficio sobre los FRCV, como los arGLP-1 y/o iSGLT-2, especialmente en pacientes con ECV previa¹.

En la **tabla 1** se referencia el impacto de la bajada de peso de las diferentes familias de fármacos¹. Las recomendaciones en cuanto a la utilización por potencia en la bajada de peso son: muy alta (semaglutida y tirzepatida*), alta (dulaglutida y liraglutida), intermedia (resto de arGLP-1 e iSGLT-2), neutro (iDPP-4 y metformina)¹.

1. El efecto de los iSGLT-2 sobre el peso en los ensayos clínicos produce un promedio de 2–3 kg de pérdidas en personas con DM2 independientemente del tratamiento de base (monoterapia, asociados a otros agentes orales, o con insulina), si bien hay diferencias en la respuesta individual de cada paciente³⁷. El efecto varía ligeramente según el agente y la dosis utilizada. Comparados con placebo, canagliflozina 300 mg tendría las mayores bajadas de peso. En comparación con otros fármacos hipoglucemiantes, los resultados variaron de una reducción de -4,4 kg (IC 95 %: -4,8 a -4,1) para empagliflozina 25 mg vs. sulfonilurea a -1,2 kg (IC 95 %: -1,9 a -0,6) para dapagliflozina 5 mg vs. metformina³⁸. La pérdida de peso con iSGLT-2 generalmente se estabiliza después de 26 semanas de tratamiento en pacientes con DM2 a pesar de la excreción urinaria de glucosa sostenida³⁷. Ningún medicamento de este grupo está aprobado para el tratamiento de la obesidad en España.

2. Los arGPL-1 favorecen la diferenciación de los adipocitos, disminuyen el depósito de lípidos en la grasa blanca y facilitan su conversión en grasa marrón, así como la termogénesis y el consumo energético. En el intestino reducen la lipidemia posprandial y la secreción de quilomicrones, y a nivel muscular mejoran la sensibilidad a la insulina y aumentan la captación de glucosa³⁹.

Los arGLP-1 muestran un potente efecto antihiperoglucemiante con descensos de entre el 0,5 % y el 1,3 % de la HbA_{1c}⁴⁰. Los estudios de seguridad cardiovascular han demostrado un bajo riesgo de hipoglucemia frente a placebo, salvo cuando se asociaban con sulfonilureas o insulina. La pérdida de peso y del perímetro de cintura se debe principalmente a una reducción de la grasa corporal y no de la masa magra, efecto que se mantiene durante el seguimiento a largo plazo⁴¹. Esta pérdida ponderal se atribuye al enlentecimiento del vaciado gástrico, que incrementa la saciedad, al aumento del gasto energético en reposo y a sus efectos directos sobre los centros de control del apetito y la saciedad en el sistema nervioso central³⁹.

Los arGLP-1 de larga duración son los que han demostrado una mayor pérdida de peso, a excepción de albiglutida. Esta pérdida de peso varía en los ensayos clínicos entre 1,5 y 6 kg a las 30 semanas. Semaglutida es el que ha demostrado una mayor pérdida de peso, seguido de liraglutida (1,8 mg), dulaglutida y exenatida LAR (**tabla 3**)⁴⁰.

*No comercializado en España

Tabla 3. Comparación de los diferentes agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 disponibles sobre la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) y el peso

	Diarios			Semanales		
	Exenatida	Lixisenatida	Liraglutida	Exenatida LAR	Dulaglutida	Semaglutida
Reducción HbA _{1c}	+	+	++	+	++	+++
Pérdida de peso	++	+	++	++	++	+++

Adaptada de Nauck et al⁴⁰

Mención especial merece semaglutida, dado que es el único arGLP-1 con presentación inyectable y oral. Su administración subcutánea redujo el peso corporal en 4,5 kg, en monoterapia y hasta 6,5 kg, frente a dulaglutida en pacientes con DM2 establecida. También redujo significativamente el peso corporal más que exenatida de liberación prolongada, liraglutida, canagliflozina de 300 mg e insulina glargina⁴².

Por otra parte, la semaglutida oral obtuvo una reducción de peso de 3,7 kg, en monoterapia y hasta 4,4 kg, cuando se compara con liraglutida. También se obtuvieron importantes reducciones de peso frente a sitagliptina e insulina, mientras que en dosis de 14 mg produjo reducciones de peso corporal similares a las de la empagliflozina de 25 mg a las 26 semanas⁴². En general, esta pérdida ponderal es mayor cuanto más elevado sea el peso basal del paciente.

3. Tirzepatida es un agonista dual, ya que se une con efecto positivo a los receptores del péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y del GLP-1. No está comercializado en España.

Los estudios SURPASS-3⁴³ y SURPASS-5⁴⁴, de 52 y 40 semanas de duración, han comparado la eficacia y seguridad de tirzepatida vs. insulina degludec y de tirzepatida en combinación con insulina glargina vs. placebo más insulina glargina respectivamente. La dosis más alta de tirzepatida (15 mg) redujo la HbA_{1c} un 2,37 % y el peso corporal en 12,9 kg (13,9 %) en SURPASS-3, y redujo la HbA_{1c} un 2,59 % y el peso corporal en 10,9 kg (11,6 %) en SURPASS-5.

SURPASS-2 evaluó la eficacia y seguridad de tirzepatida frente a semaglutida inyectable⁴⁵. Todas las dosis de tirzepatida estudiadas, 5 mg, 10 mg y 15 mg ofrecen reducciones superiores de HbA_{1c} y de peso corporal desde el inicio en comparación con 1,0 mg de semaglutida inyectable en adultos con DM2. La dosis más alta de tirzepatida (15 mg) redujo la HbA_{1c} en un 2,46 % y redujo el peso corporal en 12,4 kg (13,1 %) en comparación con semaglutida al 1,86 % y 6,2 kg (6,7 %) en participantes después de 40 semanas. Asimismo, con la dosis más alta de tirzepatida, hasta el 92 % de los participantes en el estudio alcanzó

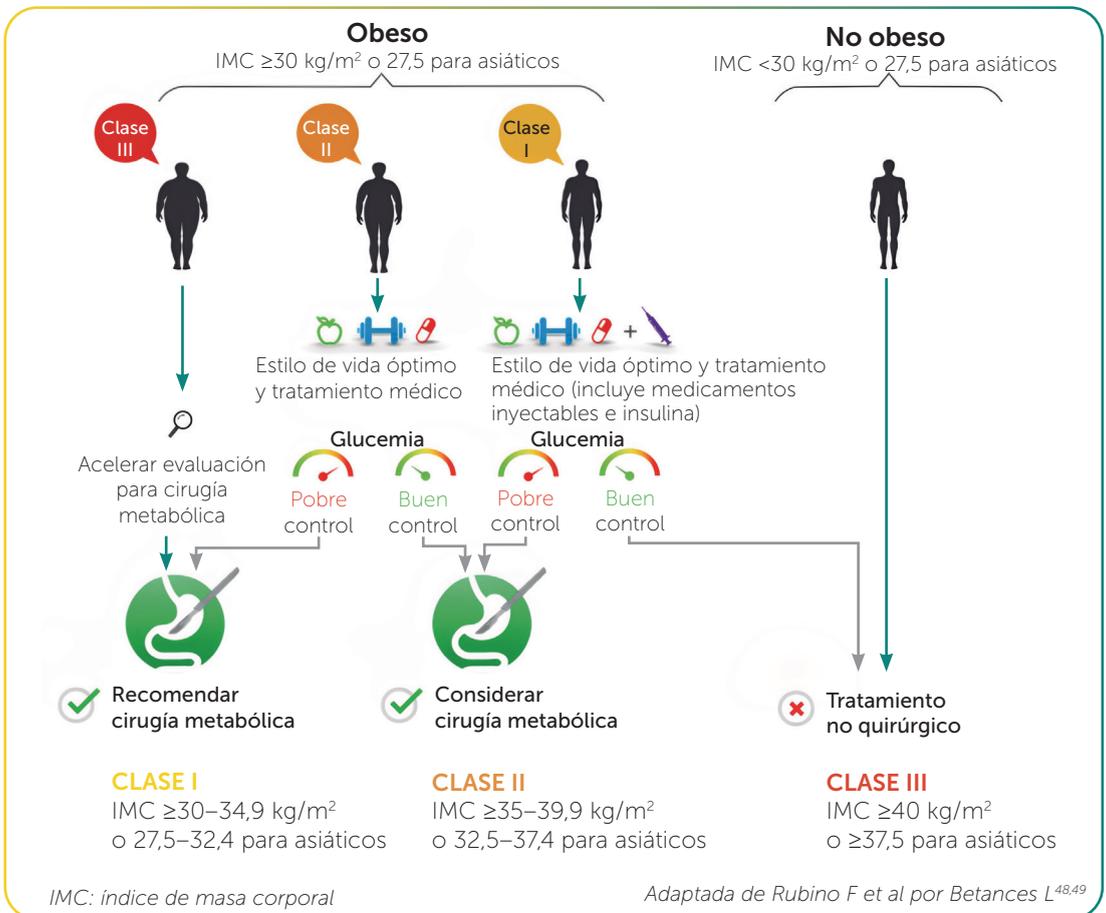
un HbA_{1c} de menos del 7 %, y el 50,9 % de los participantes lograron niveles de HbA_{1c} similares a las personas sin DM, porcentajes significativamente mayores que con semaglutida.

En poblaciones con DM2 de las que al menos el 87 % tenía historia de ECV y en tratamiento con antihipertensivos e hipolipemiantes (93 % y 82 %, respectivamente) tirzepatida frente a insulina glargina no aumentó el RCV y logró un impacto positivo sobre la presión arterial y los lípidos, además de reducir la circunferencia abdominal⁴⁶. Sin embargo, no será hasta la finalización del SURPASS-CVOT cuando tengamos más información sobre sus resultados cardiovasculares.

Opciones terapéuticas indicadas para la obesidad

Hay una serie de fármacos que se pueden utilizar para el control del peso a corto y largo plazo como complemento a la dieta, el ejercicio y la terapia conductual. Se ha demostrado que casi todos ellos mejoran la glucemia en personas con DM2 y retrasan la progresión a

Figura 4. Algoritmo de tratamiento de la DM2



DM2 en personas en riesgo. Los fármacos aprobados por la FDA (*Food and Drug Administration*) para el tratamiento a largo plazo de la obesidad son: orlistato, fentermina/topiramato ER, naltrexona/bupropion ER, liraglutida 3 mg y semaglutida 2,4 mg. En nuestro país están autorizados: orlistato, naltrexona/bupropion y liraglutida 3 mg. Estarían indicados en adultos con IMC ≥ 27 kg/m² con una o más comorbilidades (DM2, HTA y/o dislipemia)³⁰.

Cirugía metabólica

Desde la publicación de Pories y cols. en 1995⁴⁷ que impulsó a la cirugía bariátrica como una indicación para el tratamiento de la DM2, se ha generado una gran evidencia científica en cuanto a la efectividad de la cirugía bariátrica en relación con el control de la DM2 en pacientes con obesidad mórbida (IMC > 35 kg/m²).

En el año 2016 se publicó un consenso entre diferentes sociedades que propone un nuevo algoritmo para el tratamiento de la DM2⁴⁸, donde se posicionaba el lugar de la cirugía metabólica (**figura 4**)⁴⁹. La cirugía metabólica es una opción de tratamiento para adultos con DM2 con un IMC $\geq 40,0$ kg/m² (IMC $\geq 37,5$ kg/m² en asiáticos) o un IMC de 35,0–39,9 kg/m² (32,5–37,4 kg/m² en asiáticos) que no logran una pérdida de peso duradera y una mejoría en las comorbilidades (incluida la hiperglucemia) con métodos no quirúrgicos¹.

3. CONTROL DE OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Las recomendaciones del control de los FRCV en la persona obesa con DM2 no difieren del resto de pacientes con normopeso.

3.1. Tabaco

Es el FRCV modificable con más impacto en la prevención cardiovascular⁵⁰. Los pacientes con DM2 fumadores tienen un incremento significativo del RCV total y de mortalidad comparado con los no fumadores. Se debe aconsejar a todos los pacientes que dejen de fumar. Así mismo, se recomienda evitar la exposición al humo del tabaco.

3.2. Hipertensión arterial

Los *Standars* de la Asociación Americana de Diabetes de 2023 han modificado los objetivos de cifras tensionales, debiendo ser estos inferiores a 130/80 mmHg, si se pueden alcanzar de forma segura, definiendo HTA con cifras $\geq 130/80$ mmHg en base a un promedio de ≥ 2 mediciones obtenidas en ≥ 2 ocasiones. Las personas con presión arterial $\geq 180/110$ mmHg y ECV podrían ser diagnosticadas de HTA en una sola visita⁵¹.

Las estrategias de tratamiento incluyen⁵¹:

- Si la presión arterial es $>120/80$ mmHg, se recomienda la intervención en estilos de vida (pérdida de peso, alimentación adecuada con reducción del consumo de sodio y aumento de potasio, consumo moderado de alcohol y aumento de la actividad física) (A).
- Si la presión arterial confirmada en consulta es $\geq 160/100$ mmHg se debe iniciar tratamiento con dos fármacos que hayan demostrado reducir ECV en personas con DM2, con asociación a dosis fijas si es posible (A).
- Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA) o los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-2) se recomiendan como tratamiento de primera línea para HTA en personas con DM2 y enfermedad coronaria (A).
- Los iECA o los ARA-2 a dosis máxima tolerada, es el tratamiento de primera línea para la HTA en personas con diabetes y un cociente albúmina/creatinina ≥ 300 mg/g (A) o 30–299 mg/g (B).
- Para los pacientes en tratamiento con iECA, ARA-2 o un diurético se recomienda al menos control anual de cociente albúmina/creatinina y el filtrado glomerular (B).

Se ha de tener en cuenta que los iSGLT-2 disminuyen la presión arterial sistólica y diastólica entre 3,62/1,70 mmHg en la presión arterial ambulatoria de 24 h, comparable al efecto hipotensor de hidroclorotiazida a dosis bajas, al promover la diuresis osmótica y por el efecto modulador con inhibición de la hiperactivación del sistema nervioso simpático⁵². Además, es probable que la «contracción» del volumen plasmático se mantenga en el tiempo debido a la elevación del hematocrito. El uso combinado de diuréticos e iSGLT-2 puede ocasionar depleción de volumen, hipotensión o fallo renal. Actualmente están en curso estudios a largo plazo sobre los efectos de la combinación de los iSGLT-2 con diuréticos. Si hay riesgo de hipotensión, se recomienda suspender el tratamiento con diuréticos del asa o bien sustituirlos por tiazidas.

3.3. Gestión de los lípidos

Los factores más significativamente asociados a la dislipemia aterogénica o a alguno de sus elementos constitutivos son el colesterol de alta densidad (c-HDL) bajo, la obesidad y/o la diabetes, junto al tabaquismo⁵³. En sujetos con sobrepeso u obesidad y alto RCV, los niveles de triglicéridos (TG) y de colesterol remanente, pero no de colesterol de baja densidad (c-LDL), se asocian con los objetivos cardiovasculares independientemente de otros factores de riesgo⁵⁴. Recientemente, en una población de cerca de 1.500 individuos, con seguimiento de 25 años, se ha constatado que el índice TG/c-HDL es un buen predictor, independiente, de la aparición de DM2⁵⁵.

Las recomendaciones para el control lipídico son⁵¹:

- Modificación del estilo de vida: pérdida de peso (si está indicada), dieta mediterránea, reducción de grasas saturadas y grasas trans, aumentar ingesta de ácidos grasos omega-3, fibra y estanoles/esteroles vegetales, así como recomendar una mayor actividad física para mejorar el perfil lipídico y reducir el riesgo de desarrollar ECV aterosclerótica en personas con diabetes (A).
- Optimizar el control glucémico para pacientes con niveles elevados de triglicéridos (≥ 150 mg/dl) y/o c-HDL bajo (< 40 mg/dl para hombres, < 50 mg/dl para mujeres) (C).
- Para personas con DM2 entre 40–75 años sin ECV aterosclerótica, se recomienda el uso de estatinas de intensidad moderada además de la terapia de estilo de vida (A). Si este grupo tiene mayor riesgo cardiovascular o uno o más FRCV, se recomienda usar estatina de alta intensidad para reducir el c-LDL en ≥ 50 % del valor inicial y para lograr un objetivo de c-LDL de < 70 mg/dl (B). Si ya están en tratamiento con estatinas y no se consigue el objetivo de control, puede ser razonable añadir ezetimiba o un inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (iPCSK9) (C).
- Entre 20–39 años con FRCV puede ser razonable utilizar terapia con estatinas (C).
- En mayores de 75 años que ya reciben tratamiento con estatinas, es razonable continuar el tratamiento (B).
- En personas con DM2 de cualquier edad con ECV se deben utilizar estatinas de alta intensidad para lograr una reducción del c-LDL ≥ 50 % desde el inicio y conseguir un objetivo de c-LDL de < 55 mg/dl, y si no se consigue el objetivo se recomienda agregar ezetimiba o iPCSK9 (B).
- Para individuos que no toleran la intensidad prevista, debe usarse el máximo tolerado de estatina (E).
- En pacientes con TG ≥ 500 mg/dl se deben evaluar las causas secundarias, y considerar tratar para reducir el riesgo de pancreatitis (C).
- En individuos con ECV u otros FRCV que toman una estatina con c-LDL controlado, pero TG 135–499 mg/dl, la adición de icosapento de etilo puede considerarse para reducir el RCV (C).
- Otras combinaciones como estatinas más fibratos no han demostrado reducir el RCV arteriosclerótico, y generalmente no se recomiendan, ni tampoco las estatinas más niacina, dado que puede aumentar el riesgo de ictus con efectos secundarios adicionales (A).

1. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022 Nov 1;45(11):2753-2786. doi: 10.2337/dci22-0034.
2. Sun S, Hisland L, Grenet G, Gueyffier F, Cornu C, Jaafari N, Boussageon R. Reappraisal of the efficacy of intensive glycaemic control on microvascular complications in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Therapie*. 2022 Jul-Aug;77(4):413-423. doi: 10.1016/j.therap.2021.10.002.
3. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al, on behalf of the American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S97-S110. doi: 10.2337/dc23-S006.
4. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019 Aug;42(8):1593-1603. doi: 10.2337/dci19-0028.
5. 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 Jan;38(1):140-9. doi: 10.2337/dci14-2441.
6. Schwingshackl L, Chaimani A, Hoffmann G, Schwedhelm C, Boeing H. A network meta-analysis on the comparative efficacy of different dietary approaches on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Epidemiol*. 2018 Feb;33(2):157-170. doi: 10.1007/s10654-017-0352-x.
7. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al; PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018 Jun 21;378(25):e34. doi: 10.1056/NEJMoa1800389.
8. Lee SWH, Ng KY, Chin WK. The impact of sleep amount and sleep quality on glycemic control in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2017 Feb;31:91-101. doi: 10.1016/j.smrv.2016.02.001.
9. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al on behalf of the American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S140-S157. doi: 10.2337/dc23-S009.
10. 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 Jul 7;44(10):2231-7. doi: 10.2337/dc20-2439.
11. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, Karter AJ. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. 2019 Mar;42(3):416-426. doi: 10.2337/dc17-1144.
12. Bonnet F, Chen H, Cooper A, Gomes MB, Ji L, Leigh P, et al. What are the factors associated with long-term glycaemic control in patients with type 2 diabetes and elevated glycated haemoglobin ($\geq 7.0\%$) at initiation of second-line therapy? Results from the DISCOVER study. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Oct;23(10):2336-2343. doi: 10.1111/dom.14476.
13. Prattichizzo F, de Candia P, De Nigris V, Nicolucci A, Ceriello A. Legacy effect of intensive glucose control on major adverse cardiovascular outcome: Systematic review and meta-analyses of trials according to different scenarios. *Metabolism*. 2020 Sep;110:154308. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154308.
14. Coco C, Sgarra L, Potenza MA, Nacci C, Pasculli B, Barbano R, et al. Can Epigenetics of Endothelial Dysfunction Represent the Key to Precision Medicine in Type 2 Diabetes Mellitus? *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 17;20(12):2949. doi: 10.3390/ijms20122949.
15. Khunti K, Davies MJ. Clinical inertia-Time to reappraise the terminology? *Prim Care Diabetes*. 2017 Apr;11(2):105-106. doi: 10.1016/j.pcd.2017.01.007.
16. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Gratacòs M, Mauricio D. Therapeutic Inertia: Still a Long Way to Go That Cannot Be Postponed. *Diabetes Spectr*. 2020 Feb;33(1):50-57. doi: 10.2337/ds19-0018.
17. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Gratacòs M, López-Simarro F, Khunti K, et al. Therapeutic inertia in patients treated with two or more antidiabetics in primary care: Factors predicting intensification of treatment. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jan;20(1):103-112. doi: 10.1111/dom.13045.
18. Romera I, Díaz S, Sicras-Mainar A, López-Simarro F, Dilla T, Artime E, et al. Clinical Inertia in Poorly Controlled Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Obesity: An Observational Retrospective Study. *Diabetes Ther*. 2020 Feb;11(2):437-451. doi: 10.1007/s13300-019-00745-5.
19. Díaz-Cerezo S, Romera I, Sicras-Mainar A, López-Simarro F, Dilla T, Artime E, et al. Resource use and costs in patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus and obesity in routine clinical practice in Spain. *Curr Med Res Opin*. 2020 Sep;36(9):1449-1456. doi: 10.1080/03007995.2020.1793749.

20. Shubrook JH, Pak J, Dailey G. Primary Care Physicians' Knowledge of the Cardiovascular Effects of Diabetes Medications: Findings from an Online Survey. *Adv Ther.* 2020 Aug;37(8):3630-3639. doi: 10.1007/s12325-020-01405-y.
21. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al; Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of patients with obesity. *Endocr Pract.* 2016 Jul;22 Suppl 3:1-203. doi: 10.4158/EP161365.GL.
22. Safaei M, Sundararajan EA, Driss M, Boulila W, Shap'i'i A. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Comput Biol Med.* 2021 Sep;136:104754. doi: 10.1016/j.combiomed.2021.104754
23. Pérez-Rodrigo C, Hervás Bárbara G, Gianzo Citores M, Aranceta-Bartrina J. Prevalence of obesity and associated cardiovascular risk factors in the Spanish population: the ENPE study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2022 Mar;75(3):232-241. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2020.12.020.
24. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Catalán V, Rodríguez A, Galofré JC, Escalada J, et al. Clinical usefulness of a new equation for estimating body fat. *Diabetes Care.* 2012 Feb;35(2):383-8. doi: 10.2337/dc11-1334.
25. Yeh TL, Chen HH, Tsai SY, Lin CY, Liu SJ, Chien KL. The Relationship between Metabolically Healthy Obesity and the Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2019 Aug 15;8(8):1228. doi: 10.3390/jcm8081228.
26. Ballesteros Pomar MD, Vilarrasa García N, Rubio Herrera MÁ, Barahona MJ, Bueno M, Caixàs A, et al. The SEEN comprehensive clinical survey of adult obesity: Executive summary. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2021 Feb;68(2):130-136. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2020.05.003.
27. Jurgens CA, Toukatly MN, Fligner CL, Udayasankar J, Subramanian SL, Zraika S, et al. β -cell loss and β -cell apoptosis in human type 2 diabetes are related to islet amyloid deposition. *Am J Pathol.* 2011 Jun;178(6):2632-40. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.02.036. Erratum in: *Am J Pathol.* 2011 Jul;179(1):537-8.
28. Gæde P, Oelgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia.* 2016 Nov;59(11):2298-2307. doi: 10.1007/s00125-016-4065-6.
29. Leitner DR, Frühbeck G, Yumuk V, Schindler K, Micic D, Woodward E, et al. Obesity and Type 2 Diabetes: Two Diseases with a Need for Combined Treatment Strategies - EASO Can Lead the Way. *Obes Facts.* 2017;10(5):483-492. doi: 10.1159/000480525.
30. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al, on behalf of the American Diabetes Association. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S128-S139. doi: 10.2337/dc23-S008.
31. De Cos AI, Gutiérrez Medina S, Luca B, Galdón A, Simon Chacín J, De Mingo ML, et al. Recomendaciones para la práctica clínica en diabetes y obesidad. Los acuerdos de Madrid. Documento consensuado por los grupos de trabajo de las sociedades científicas: SENDIMAD, SOMAMFYC, SEMG Madrid, SEMERGEN Madrid y RedGDPS. *Nutr Hosp.* 2018 Aug 2;35(4):971-978. Spanish. doi: 10.20960/nh.1646.
32. Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, et al; Look AHEAD Research Group. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011 Jul;34(7):1481-6. doi: 10.2337/dc10-2415.
33. Look AHEAD Research Group; Gregg EW, Jakicic JM, Blackburn G, Bloomquist P, Bray GA, Clark JM, et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Nov;4(11):913-921. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30162-0.
34. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 May;7(5):344-355. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30068-3.
35. Tahrani AA, Morton J. Benefits of weight loss of 10% or more in patients with overweight or obesity: A review. *Obesity (Silver Spring).* 2022 Apr;30(4):802-840. doi: 10.1002/oby.23371.
36. Cai X, Yang W, Gao X, Zhou L, Han X, Ji L. Baseline Body Mass Index and the Efficacy of Hypoglycemic Treatment in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 Dec 9;11(12):e0166625. doi: 10.1371/journal.pone.0166625.
37. Brown E, Wilding JPH, Barber TM, Alam U, Cuthbertson DJ. Weight loss variability with SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus and obesity: Mechanistic possibilities. *Obes Rev.* 2019 Jun;20(6):816-828. doi: 10.1111/obr.12841.

38. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2016 Aug;18(8):783-94. doi: 10.1111/dom.12670.
39. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab.* 2019 Dec;30:72-130. doi: 10.1016/j.molmet.2019.09.010.
40. Nauck MA, Meier JJ. Management of endocrine disease: Are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur J Endocrinol.* 2019 Dec;181(6):R211-R234. doi: 10.1530/EJE-19-0566.
41. Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor co-agonists for treating metabolic disease. *Mol Metab.* 2021 Apr;46:101090. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101090.
42. Meier JJ. Efficacy of Semaglutide in a Subcutaneous and an Oral Formulation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Jun 25;12:645617. doi: 10.3389/fendo.2021.645617.
43. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, Frias JP, Fernández Landó L, Brown K, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Aug 14;398(10300):583-598. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01443-4.
44. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, Huh R, Bray R, Patel H, et al. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022 Feb 8;327(6):534-545. doi: 10.1001/jama.2022.0078.
45. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, Liu B, Cui X, Brown K; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021 Aug 5;385(6):503-515. doi: 10.1056/NEJMoa2107519.
46. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J, et al; SURPASS-4 Investigators. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Nov 13;398(10313):1811-1824. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7.
47. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg.* 1995 Sep;222(3):339-50; discussion 350-2. doi: 10.1097/00000658-199509000-00011.
48. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, et al; Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Surg Obes Relat Dis.* 2016 Jul;12(6):1144-62. doi: 10.1016/j.soard.2016.05.018.
49. Betances L. La cirugía bariátrica y metabólica para tratar la diabetes tipo 2. Noviembre 2020 [consultado 24 de enero de 2023]. Disponible en: <https://bariatrica.com/lecturas-sugeridas/la-cirugia-bariatrica-y-metabolica-para-tratar-la-diabetes-tipo-2/>
50. Benowitz NL, Liakoni E. Tobacco use disorder and cardiovascular health. *Addiction.* 2022 Apr;117(4):1128-1138. doi: 10.1111/add.15703.
51. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al, on behalf of the American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S158-S190.
52. Georgianos PI, Agarwal R. Ambulatory Blood Pressure Reduction With SGLT-2 Inhibitors: Dose-Response Meta-analysis and Comparative Evaluation With Low-Dose Hydrochlorothiazide. *Diabetes Care.* 2019 Apr;42(4):693-700. doi: 10.2337/dc18-2207.
53. Ruiz-García A, Arranz-Martínez E, García-Fernández ME, Cabrera-Vélez R, García-Pliego RA, Morales-Cobos LE, et al; en representación del Grupo de Investigación del Estudio SIMETAP. Related cardiometabolic factors and prevalence of low HDL-cholesterol levels and atherogenic dyslipidemia. SIMETAP-AD study. *Clin Investig Arterioscler.* 2021 Jan-Feb;33(1):19-29. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2020.06.006.
54. Castañer O, Pintó X, Subirana I, Amor AJ, Ros E, Hernáez Á, et al. Remnant Cholesterol, Not LDL Cholesterol, Is Associated With Incident Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Dec 8;76(23):2712-2724. doi: 10.1016/j.jacc.2020.10.008.
55. Chait A, Ginsberg HN, Vaisar T, Heinecke JW, Goldberg IJ, Bornfeldt KE. Remnants of the Triglyceride-Rich Lipoproteins, Diabetes, and Cardiovascular Disease. *Diabetes.* 2020 Apr;69(4):508-516. doi: 10.2337/dbi19-0007.

MÓDULO

LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN PERSONAS CON DIABETES

Dra. María José Castillo Moraga

Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Sanlúcar Barrio Bajo. Sanlúcar de Barrameda. Cádiz. Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial y Enfermedad Cardiovascular de la SEMERGEN

Dr. Vicente Pallarés Carratalá

Medicina Familiar y Comunitaria. Unidad de Vigilancia de la Salud. Departamento de Medicina. Universitat Jaume I. Castellón. Unión de Mutuas. Castellón. Coordinador del Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial y Enfermedad Cardiovascular de SEMERGEN

1 INTRODUCCIÓN. LA ENFERMEDAD VASCULAR ATROSCLERÓTICA EN LA PERSONA CON DIABETES Y PREDIABETES. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES

La prediabetes y la diabetes mellitus son factores de riesgo independientes para padecer enfermedad vascular aterosclerótica (EVA) en cualquiera de sus manifestaciones clínicas (coronaria, arterial periférica o cerebrovascular), pudiendo aumentar el riesgo de padecer un evento vascular al menos dos veces en las personas que la padecen¹. La EVA es la principal causa de mortalidad en las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2)².

Por otro lado, es frecuente la asociación en personas con diabetes de otras comorbilidades como la obesidad, la hipertensión arterial, la dislipemia o el tabaquismo, que aumentan el riesgo cardiovascular global³. La variabilidad glucémica es otro factor de riesgo emergente de insuficiencia cardíaca (IC) y de otras enfermedades vasculares⁴.

En los últimos años, diversos estudios han puesto de manifiesto que un control adecuado de los factores de riesgo vascular (FRV) puede prevenir el desarrollo y las complicaciones de la EVA en personas con DM2⁵⁻⁷, habiéndose implantado una nueva estrategia terapéutica de la DM2 basada no solo en lograr un adecuado control glucémico si no también un control óptimo de ellos, priorizando el uso de fármacos con beneficio cardiovascular demostrado⁸.

Los distintos mecanismos por los que la hiperglucemia produce daño vascular comienzan a ocurrir, en la mayoría de las ocasiones, mucho tiempo antes del diagnóstico de DM2,

por lo que establecer límites entre la prevención primaria y secundaria en esta población resulta difícil. Por ello, es fundamental considerar el riesgo cardiovascular (RCV) global en todas las personas con DM2, integrando para ello todos los FRV clásicos y no clásicos y la presencia de condiciones clínicas que puedan modificar este riesgo.

1.1. Estratificación del riesgo cardiovascular en las personas con diabetes

La mayoría de las personas con DM2 tienen un RCV alto o muy alto³. Únicamente un pequeño porcentaje de personas jóvenes con DM2 de muy poco tiempo de evolución y sin lesión de órganos diana puede considerarse de RCV moderado³. En la **tabla 1** se resume la estratificación de RCV en personas con DM2 según las Guías Europeas de prevención cardiovascular de 2021. Además, la DM2 aumenta con el tiempo el riesgo de complicaciones cardiorrenales, como la IC o la enfermedad renal crónica (ERC).

Tabla 1. Riesgo cardiovascular de las personas con diabetes mellitus

Perfil de paciente	Riesgo cardiovascular
Pacientes con DM2 bien controlada y de pocos años de evolución (por ejemplo, <10 años), sin evidencia de LOD y sin factores de riesgo adicionales de ECV	Riesgo moderado
Pacientes con DM2 sin ECV ni LOD que no cumplan con los criterios de riesgo moderado	Riesgo alto
Pacientes con DM2 y ECV establecida y/o LOD grave: <ul style="list-style-type: none"> • TFG <45 ml/min/1,73 m² desconsiderado de albuminuria • TFG <45 ml/min/1,73 m² y microalbuminuria (CAC 30-300 mg/g) • Proteinuria (CAC >300 mg/g) • Presencia de enfermedad microvascular en al menos 3 sitios diferentes (microalbuminuria + retinopatía + neuropatía) 	Riesgo muy alto

Los pacientes con DM tipo 1 >40 años también pueden clasificarse según estos criterios.

CAC: cociente albúmina/creatinina en orina. DM2: diabetes mellitus tipo 2. ECV: enfermedad cardiovascular.

LOD: lesión de órgano diana. TFG: tasa de filtrado glomerular

Modificado de Visseren et al³

1.2. Objetivos de control de factores de riesgo vascular en personas con diabetes

Los objetivos de control de los FRV deben individualizarse en función del RCV de cada paciente, considerando una estrategia de abordaje global de estos, en la que el paciente debe tener un papel activo en la toma de decisiones⁹. En la **tabla 2** se resumen los objetivos de control de los diferentes FRV en las personas con DM2.

Estos objetivos deben tratar de alcanzarse en todas las personas con DM2 y EVA independientemente de la forma clínica en la que se presente (enfermedad coronaria, cerebrovascular o enfermedad arterial periférica).

Además de considerar los FRV clásicamente conocidos como la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia y el tabaquismo, es fundamental integrar, dentro de una estrategia global, otros factores que pueden modificar el RCV global en las personas con DM2³, como la presencia de síndrome de apnea-hipopnea del sueño, la depresión u otros condicionantes propios de la mujer¹⁰, como la menopausia precoz o el antecedente de preeclampsia.

La presencia de albuminuria, además de predecir la evolución de la enfermedad renal diabética (ERD), es también un marcador independiente de morbimortalidad cardiovascular (CV). La mayor mortalidad de las personas con ERD se produce por un evento CV¹¹.

Tabla 2. Objetivos de control de los FRCV en personas con diabetes mellitus tipo 2

FRCV	RCV moderado	RCV alto	RCV muy alto	Intervención
Tabaquismo	Cese absoluto hábito tabáquico			Terapia cognitivo-conductual/farmacológica
Sobrepeso/obesidad	Alcanzar y mantener normopeso (IMC 20–25 kg/m ²)			Dieta mediterránea. Limitar grasas saturadas
Sedentarismo	Minimizar tiempo de sedentarismo. Realización de 150-300 minutos/semana de actividad física aeróbica moderada. Realización de ejercicios de tonificación muscular adaptados a cada persona			Prescripción de programa de ejercicio individualizado
Hipertensión arterial	PAS <130/PAD <80 mmHg si se tolera (PAS <140 mmHg si no es posible). Educación del paciente y/o cuidador en técnica correcta de medida de presión arterial en domicilio			Modificación estilos de vida. Priorizar uso de iECA/ARA-2. Monopíldora
Dislipemia	c-LDL <100 mg/dl Colesterol no-HDL <130 mg/dl	c-LDL <70 mg/dl Colesterol no-HDL <100 mg/dl	c-LDL <55 mg/dl Colesterol no-HDL <85 mg/dl	Modificación de estilos de vida. Terapia hipolipemiente de potencia adecuada
Control glucémico	HbA _{1c} <7,0 % Individualizar objetivo en función de cada persona Minimizar riesgo de hipoglucemia			Fármacos con beneficio cardiovascular demostrado. Priorizar uso de iSGLT-2 y arGLP-1

ARA-2: bloqueadores del receptor de angiotensina 2. arGLP-1: agonistas del péptido similar a glucagón tipo 1. c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad. FRCV: factores de riesgo cardiovascular. HbA_{1c}: hemoglobina glicosilada. HDL: lipoproteínas de alta densidad. iECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. IMC: índice de masa corporal. iSGLT-2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2. RCV: riesgo cardiovascular. PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica

Elaboración propia a partir de Visseren et al³ y ElSayed et al⁸

Abordaje de la hipertensión arterial en personas con diabetes mellitus tipo 2

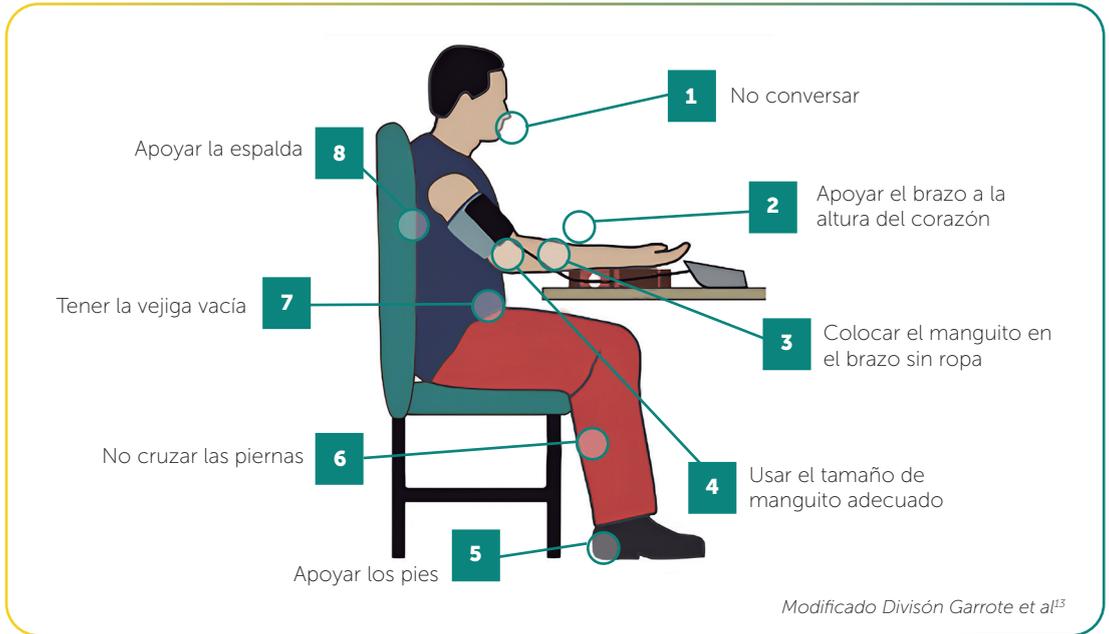
La HTA es una comorbilidad muy frecuente en las personas con DM2 y un FRV no solo para el desarrollo de EVA, sino también de complicaciones microvasculares^{8,11}.

Se aconseja la medición de la presión arterial (PA) en cada visita de rutina y, en caso de detectarse una cifra igual o superior a 140/90 mmHg, se debe confirmar con varias mediciones en días separados⁸.

En aquellos pacientes con DM2 y EVA, en caso de detectarse una cifra igual o superior a 180/100 mmHg puede diagnosticarse HTA en una única visita⁸.

En general, se recomienda la automedición de la presión arterial en domicilio a todas las personas con DM2 tras una formación en la técnica adecuada^{8,13} (**figura 1**).

Figura 1. Condiciones para la realización correcta de la automedida de la presión arterial (AMPA)

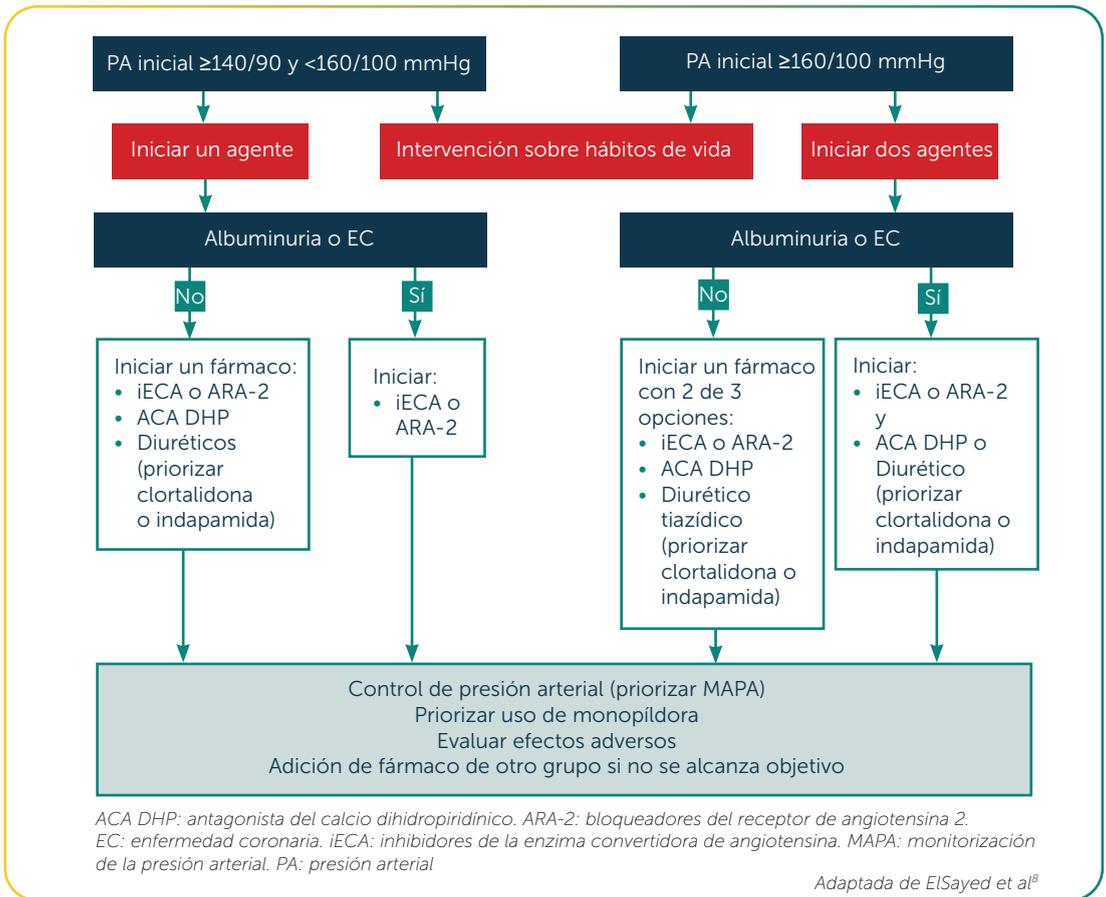


Es aconsejable que la toma de decisiones para el tratamiento de la HTA sea compartida entre el clínico y el paciente. El tratamiento inicial puede incluir cualquier fármaco que haya demostrado capacidad para reducir episodios vasculares en personas con DM2 (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [iECA], antagonistas de los receptores de angiotensina II [ARA-2], diuréticos tiazídicos, calcioantagonistas dihidropiridínicos), debiendo priorizar uno u otro en función de la situación clínica inicial⁸ (**figura 2**).

Abordaje de la dislipemia en personas con diabetes

En personas con DM2 se aconseja realizar un estudio del perfil lipídico que incluya determinación de colesterol total, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y triglicéridos (TG) en el momento del diagnóstico, y posteriormente al menos cada 5 años en personas menores de 40 años o con más frecuencia si está indicado según el riesgo individual^{3,8}.

Figura 2. Manejo inicial de la HTA en pacientes con DM2



Se aconseja realizar un perfil lipídico completo al iniciar tratamiento hipolipemiante, entre 4 y 12 semanas después del inicio o tras un cambio de dosis, y al menos una vez al año una vez alcanzada la cifra objetivo para valorar la respuesta y la adherencia al tratamiento^{3,8}.

En aquellas personas con DM2 y EVA o alto RCV, además de realizar una adecuada intervención sobre los hábitos de vida, se debe iniciar lo más precoz posible una terapia hipolipemiante de alta intensidad que logre alcanzar los objetivos de control de c-LDL³.

Así mismo, es importante intensificar el tratamiento sobre los estilos de vida y optimizar el control glucémico en pacientes con niveles de TG superiores a 150 mg/dl y/o con cifras de c-HDL inferiores a 40 mg/dl en hombres y de 50 mg/dl en mujeres. En pacientes con cifras de TG confirmadas superiores a 500 mg/dl, y tras descartar posibles causas secundarias, es aconsejable introducir tratamiento farmacológico específico combinando estatina con fibrato⁸ (se prefiere el uso de fenofibrato frente a gemfibrozilo por el menor riesgo de rabdomiólisis¹⁴).

En la **tabla 3** se resumen las principales intervenciones para el manejo de la dislipemia en personas con DM2.

Tabla 3. Manejo de la dislipemia en personas con DM2

Tratamiento hipolipemiante en personas con DM2	
DM2 y EVA, cualquier edad	Iniciar tratamiento hipolipemiante de alta intensidad Objetivo c-LDL <55 mg/dl y reducción del 50 % del valor inicial
DM2 y EVA >75 años sin tratamiento previo	Valorar riesgo-beneficio para inicio de estatinas
DM2 y EVA >75 años con tratamiento previo	Continuar tratamiento siempre que sea posible

c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad. DM2: diabetes mellitus tipo 2. EVA: enfermedad vascular aterosclerótica

Elaboración propia a partir de Visseren et al³

La elección del tratamiento hipolipemiante debe basarse en el objetivo del c-LDL a alcanzar y el valor del c-LDL de partida del paciente. En la **tabla 4** se resumen las diferentes terapias disponibles y su potencia hipolipemiante.

Tabla 4. Intensidad hipolipemiante de las diferentes terapias farmacológicas disponibles

Intensidad hipolipemiante de las diferentes estrategias farmacológicas	
Terapia	Reducción media de c-LDL
Estatina de moderada intensidad	30 %
Estatina de alta intensidad	50 %
Estatina de alta intensidad + ezetimiba	65 %
Inhibidores de PCSK-9	60 %
Inhibidores de PCSK-9 + estatina de alta intensidad	75 %
Inhibidores de PCSK-9 + estatina de alta intensidad + ezetimiba	85 %
Ácido bempedoico	30 %
Ácido bempedoico + ezetimiba	50 %
Inclisiran	50 %

c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad. PCSK-9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9

Elaboración propia a partir de Visseren et al³ y Masana et al¹⁵

A pesar de que las estatinas pueden implicar un riesgo de aparición de DM2, existe sólida evidencia para indicar su uso, ya que la prevención de eventos cardiovasculares supera ampliamente este riesgo. En la **tabla 5** se describen las estatinas en función de la intensidad hipolipemiante¹⁶.

Tabla 5. Clasificación de las estatinas en función de la intensidad hipolipemiante

Alta intensidad	Moderada intensidad	Baja intensidad
Reducción c-LDL >50 %	Reducción c-LDL 30–50 %	Reducción c-LDL <30 %
Rosuvastatina 20 mg	Atorvastatina 10–20 mg	Pitavastatina 1–2 mg
Atorvastatina 40–80 mg	Rosuvastatina 5 mg	Pravastatina 20–40 mg
	Pitavastatina 4 mg	Simvastatina 10–40 mg

c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad

Modificada de Masana¹⁵

Control glucémico en personas con enfermedad vascular aterosclerótica y diabetes

En general, se recomienda un objetivo de control glucémico basado en una cifra de HbA_{1c} <7,0 % para reducir la incidencia de complicaciones micro y macrovasculares en la mayoría de personas con DM2, si bien este objetivo debe ser individualizado en función de diversos condicionantes clínicos (antecedentes de hipoglucemia, EVA avanzada, edad avanzada o fragilidad) y priorizando siempre evitar la hipoglucemia¹⁷. La hipoglucemia grave eleva el riesgo absoluto de padecer un evento CV y de mortalidad¹⁷.

La evidencia ha demostrado que grupos terapéuticos como los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2)¹⁸ y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1)¹⁹, además de mejorar el control glucémico y favorecer la pérdida de peso, aportan beneficios CV y renales. Estos beneficios son más evidentes en pacientes con ECV, IC o ERC, pero también son extensibles a pacientes con alto RCV, lo que ha supuesto un cambio relevante en las principales guías de tratamiento, que los posicionan ya como primer escalón de tratamiento en estos grupos de pacientes añadidos o no a metformina y a la intervención sobre los estilos de vida⁹. Por lo tanto, es fundamental superar la inercia terapéutica y no retrasar la prescripción en el tratamiento de uno o los dos grupos terapéuticos para ofrecer una protección vascular y cardiorenal completa además del control metabólico adecuado para cada persona.

Antiagregación en personas con diabetes

La antiagregación en personas con DM2 y EVA establecida (coronaria, arterial periférica o cerebrovascular) es eficaz para deducir la morbimortalidad, por lo que su uso está recomendado en estos casos. Puede emplearse ácido acetilsalicílico (AAS) (75–162 mg/día) o, en caso de alergia documentada a este, clopidogrel 75 mg/día⁸.

En diversos estudios, prasugrel ha demostrado beneficios frente a clopidogrel en pacientes con DM2 tras un síndrome coronario agudo (SCA), reduciendo la mortalidad cardiovascular, de infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular a los 15 meses²⁰.

En un reciente metaanálisis, ticagrelor ha demostrado reducir de forma significativa el riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad por cualquier causa en personas con DM2 tras un SCA frente a clopidogrel, aunque el riesgo de sangrado fue mayor para el primero²¹.

Sin embargo, el uso de antiagregación en personas con DM2 que no han presentado un evento CV previo continúa siendo discutido. Puede considerarse el uso de AAS en caso de muy alto riesgo CV y tras consensuar la decisión con el paciente explicando claramente el potencial beneficio frente al riesgo hemorrágico^{22,23}.

2. ENFERMEDAD CORONARIA E INSUFICIENCIA CARDIACA EN LA PERSONA CON DIABETES

La DM2 y la enfermedad coronaria (EC) están estrechamente relacionadas. La EC ateroesclerótica representa la forma de afectación cardiaca más frecuente en personas con DM2^{8,24}. Entre los pacientes con EC hay alta prevalencia de DM2 conocida o desconocida, llegando a cifras de hasta un 45 %. El riesgo de padecerla va aumentando a medida que se acumulan otros factores de riesgo CV.

2.1. Enfermedad coronaria ateroesclerótica sintomática en personas con diabetes

Las personas con DM2 tienen un mayor de riesgo de presentar un SCA, tanto un IM como angina inestable. Además del correcto abordaje de todos los factores de RCV (**tablas 2 y 3**), debe emplearse un antiagregante plaquetario y valorar el uso de una terapia antiagregante doble durante un año tras un SCA²⁵.

2.2. Enfermedad coronaria ateroesclerótica asintomática en personas con diabetes

A pesar de que hasta un tercio de las personas con DM2 pueden presentar isquemia silente, el cribado de rutina de EC no está aconsejado⁸. Sin embargo, sí debe buscarse la presencia de EC ateroesclerótica en algunas situaciones clínicas⁸:

- Presencia de alteraciones sugestivas de isquemia en el electrocardiograma.
- Aparición de síntomas cardiacos atípicos como dolor torácico de características no isquémicas o disnea inexplicada, ya que las manifestaciones clásicas pueden no estar presentes en personas con DM2 de larga evolución que presenten neuropatía diabética.
- Coexistencia de signos o síntomas de EVA en otras localizaciones como enfermedad arterial periférica de extremidades inferiores, estenosis carotídea o enfermedad cerebrovascular.

Existen métodos de cribado, como la cuantificación del calcio coronario, que podrían mejorar la evaluación del riesgo vascular en personas con DM2, sin embargo, su uso sistemático continúa estando ampliamente discutido en la actualidad⁸.

2.3. Abordaje de la persona con DM2 e insuficiencia cardiaca en atención primaria

Las personas con DM2 pueden presentar diferentes formas de afectación del corazón además de la enfermedad coronaria o independientemente de la presencia de ella, por ejemplo, la cardiopatía hipertensiva, la miocardiopatía diabética, o la neuropatía autonómica cardiaca. Cualquiera de estas entidades puede desencadenar o agravar una IC ya existente.

La relación entre DM2 e IC es estrecha, y cada una de ellas aumenta el riesgo de la otra de manera independiente. Las personas con DM2 tienen 2–5 veces más probabilidades de desarrollar IC, y a su vez los pacientes con IC tienen cuatro veces mayor prevalencia de DM2 en comparación con aquellos sin IC^{26,27}. Los pacientes con IC y DM2 tienen peor pronóstico (muerte CV, hospitalización por IC, rehospitalizaciones y visitas a urgencias), junto con una peor clase funcional²⁸. El mal control metabólico de la DM2 se ha asociado con mayor riesgo de desarrollar IC, de manera que por cada aumento del 1 % de la HbA_{1c} se incrementa el riesgo de IC entre el 8 y el 36 %²⁷. Además, la probabilidad de desarrollar IC aumenta en caso de DM2 de más 6 años de duración, edad avanzada, enfermedad renal, cardiopatía isquémica, obesidad e HTA.

Es fundamental un diagnóstico precoz de IC en personas con DM2 con signos o síntomas compatibles, instaurar un tratamiento optimizado y realizar un seguimiento adecuado.

Las guías más recientes de práctica clínica incluyen la DM2 como un estadio preclínico de IC y aconsejan la determinación periódica de biomarcadores, como los péptidos natriuréticos, incluso en personas que no han desarrollado sintomatología²⁹.

Ante la sospecha de IC, en atención primaria debe realizarse un electrocardiograma, analítica básica, radiografía de tórax y valoración de los niveles de péptidos natriuréticos (BNP/NT-proBNP)³⁰ (**figura 3**).

Las personas con DM2 e IC o en riesgo de desarrollarla precisan un abordaje individualizado, que se resume en la **tabla 6**.

El tratamiento de la IC es similar independientemente de la presencia de DM2, debiendo emplearse aquellas estrategias que han demostrado reducción de hospitalizaciones y de mortalidad.

En cuanto al tratamiento farmacológico de la DM2, en los últimos años, los beneficios demostrados por los iSGLT-2, disminuyendo el riesgo de eventos CV y la mortalidad por esta causa y mejorando el pronóstico de la IC y de la ERC en personas con DM2, han posicionado a este grupo como primer escalón de tratamiento³¹⁻³⁸.

Figura 3. Diagnóstico de insuficiencia cardiaca en personas con diabetes en atención primaria

Sospecha de IC en la consulta	Signos y síntomas típicos: disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, tolerancia al ejercicio disminuida, fatiga, astenia, hinchazón de tobillo u otras zonas	
	Signos y síntomas menos típicos: tos nocturna, sibilancias, sensación de hinchazón, anorexia, confusión (especialmente en ancianos), decaimiento, depresión, palpitaciones, mareo, síncope, bendopnea	
ANAMNESIS	EXPLORACIÓN FÍSICA	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS
<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Antecedentes familiares de ECV/cardiomiopatías • Antecedentes personales: HTA, DM, obesidad, cardiopatía isquémica, arritmias, fármacos cardiotoxicos, COVID-19, etc. • Tratamiento farmacológico • Signos y síntomas • Cronología y evolución de los síntomas 	<ul style="list-style-type: none"> • Auscultación cardiopulmonar: Tercer tono cardiaco (ritmo de galope). Desplazamiento lateral del impulso apical. Soplo cardiaco. Taquicardia. Pulso irregular. • Signos de congestión: edemas periféricos (maléolos, sacro, escroto), crepitantes pulmonares, elevación de la presión venosa yugular 	<ul style="list-style-type: none"> • Electrocardiograma de 12 derivaciones (un ECG completamente normal hace muy improbable el diagnóstico de IC) • Analítica <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma - Función renal (creatinina, tasa de FG, CAC en orina) e iones - Lípidos - TSH - Metabolismo de hierro • Determinación de péptidos natriuréticos: valores de BNP <35 pg/ml o NT-proBNP <125 pg/ml hacen muy improbable el diagnóstico de IC • Radiografía de tórax • Ecocardiografía si está disponible
<p>BNP: péptido natriurético cerebral. CAC: cociente albúmina-creatinina. DM: diabetes mellitus. ECG: electrocardiograma. ECV: enfermedad cardiovascular. FG: filtrado glomerular. HTA: hipertensión arterial. IC: insuficiencia cardiaca. NT-proBNP: fragmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral. TSH: hormona tiroestimulante</p> <p style="text-align: right;">Elaboración propia a partir de Castillo Moraga et al⁵⁰</p>		

Tabla 6. Manejo de la IC en personas con diabetes

Medidas generales	<ul style="list-style-type: none"> • Cese absoluto de hábito tabáquico • Dieta cardiosaludable baja en sal. Prevención de malnutrición en fases avanzadas • Restricción de consumo de alcohol (abstención absoluta en miocardiopatía de causa alcohólica) • Ejercicio físico combinando aeróbico regular y ejercicios de fuerza muscular adaptados a las circunstancias del paciente • Manejo óptimo de comorbilidades cardiovasculares y no cardiovasculares • Evitar fármacos que puedan producir descompensaciones (AINE, inhibidores COX-2, etc.) • Vacunación gripe, neumococo, COVID-19 • Rehabilitación cardiaca en pacientes que puedan beneficiarse • Diuréticos si signos/síntomas de congestión: dosis mínima eficaz hasta lograr normovolemia y retirada posterior • Educación del paciente y/o cuidador • Prevención de hipoglucemias 		
	IC FEVI reducida (≤40 %)	IC FEVI ligeramente reducida (41–49 %)	IC FEVI preservada (>50 %)
Tratamiento farmacológico	Sacubitrilo-Valsartán/iECA + betabloqueantes + ARM (espironolactona/eplerenona) + iSGLT-2	iECA/ARA-2/ Sacubitrilo/valsartán* + betabloqueante + ARM + iSGLT-2	Tratamiento óptimo de comorbilidades + iSGLT-2

AINE: antiinflamatorio no esteroideo. ARA-2: bloqueadores del receptor de angiotensina 2. ARM: antagonista de receptor mineralcorticoide. COX-2: ciclooxigenasa 2. FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo. IC: insuficiencia cardiaca. iECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. iSGLT-2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

*Uso recomendado en Guías de Práctica Clínica y Consensos de Expertos

Elaboración propia a partir de Castillo Moraga et al⁵⁰

Clásicamente la metformina había constituido el primer nivel de tratamiento de la DM2 por su reducción de eventos CV³⁹, aunque no se ha demostrado un beneficio directo en pacientes con IC.

Respecto a los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (iDPP-4), pueden emplearse al ser seguros en pacientes con IC, aunque su efecto en este sentido es neutro²⁷. Únicamente debe evitarse el uso de saxagliptina por el aumento del riesgo de hospitalización por IC⁴⁰. Igualmente debe evitarse el uso de pioglitazona⁴¹.

Se desaconseja el uso de sulfonilureas por el riesgo de hipoglucemia y su impacto negativo sobre la aparición de arritmias y eventos CV²⁷.

En cuanto a los arGLP-1, también parecen disminuir el riesgo de IC (aunque en menor medida que los iSGLT-2)⁴².

Síndrome cardiorenal en personas con DM2

Las personas con IC pueden asociar ERC como comorbilidad y viceversa, ya que ambas comparten multitud de factores de riesgo, y coexisten en muchos casos constituyendo el síndrome cardiorenal (SCR). La DM2 es un factor de riesgo común para el desarrollo de ambas entidades, aumentando así el riesgo de SCR a lo largo de la evolución de la enfermedad. A su vez, la presencia de ERC implica un mayor riesgo de padecer un evento CV, de mortalidad CV y de mortalidad por cualquier causa. Es fundamental, por lo tanto, emplear un enfoque integrador de la persona con DM2 y utilizar estrategias terapéuticas que frenen la progresión tanto del SCR como de la EVA.

3. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN PERSONAS CON DIABETES

La prediabetes y la DM2 se asocian con un riesgo mayor de presentar accidente cerebrovascular agudo⁴³. Hasta un 30 % de las personas que sufren un primer episodio de ictus isquémico presentan prediabetes, y el riesgo de recurrencia es mayor respecto a los no diabéticos, siendo fundamental en estos casos intensificar el esfuerzo en mejorar los estilos de vida y optimizar el tratamiento para retrasar la progresión a DM2⁴⁴.

Otro 30 % de las personas con ictus isquémico padecen ya DM2 en el momento del primer evento, siendo también mayor el riesgo de recurrencia en estos casos⁴⁴.

Así mismo, la DM2 se considera, junto con la HTA, la dislipemia y el tabaquismo, un factor etiológico de ictus lacunar que, aunque presenta una menor mortalidad, sí se relaciona hasta en un 45 % de los casos con aparición de demencia y con discapacidad moderada-severa⁴⁵.

Por todo ello, se aconseja realizar cribado de DM2 a todos los pacientes tras un ictus isquémico o un accidente isquémico transitorio y evaluar la HbA_{1c} en los pacientes con DM2 para realizar ajuste de tratamiento⁴⁴.

En pacientes ≤ 65 años y sin reducción de la esperanza de vida, se recomienda un objetivo de HbA_{1c} < 7 % para reducir el riesgo de complicaciones microvasculares. Este objetivo puede ser más flexible para evitar el riesgo de hipoglucemias en caso de personas de edad muy avanzada o frágiles, con esperanza de vida reducida o graves comorbilidades^{17,44}.

Es fundamental evitar las hipoglucemias por el riesgo que implican de aparición de arritmias, eventos CV, empeoramiento de deterioro cognitivo y otras complicaciones.

El abordaje de los factores de riesgo CV en personas con DM2 e ictus se recoge en la **tabla 2**.

En cuanto al tratamiento farmacológico, el grupo de los arGLP-1 ha mostrado, en diversos estudios, que tanto liraglutida como dulaglutida y semaglutida tienen un beneficio significativo en la reducción de muerte vascular, IM no mortal e ictus no mortal en el subgrupo de pacientes con antecedente de ictus o IM⁴⁴.

Las evidencias actuales apoyan el uso de pioglitazona en personas con DM2 e ictus previo al haber demostrado una reducción de ictus recurrente⁴⁴. Sin embargo, las principales guías de práctica clínica aconsejan priorizar el uso de arGLP-1 en estos pacientes⁸.

4. ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA DE EXTREMIDADES INFERIORES EN PERSONAS CON DIABETES

El término «enfermedad arterial periférica» (EAP) incluye todas las enfermedades arteriales a excepción de la enfermedad de las arterias coronarias y aorta. En el caso de las arterias carótidas y vertebrales, abarca tan solo los segmentos extracraneales.

La enfermedad arterial de las extremidades inferiores (EAEI) es la forma clínica que va a repercutir especialmente en los pacientes con DM2, al sumarse en ellos el impacto sobre las extremidades inferiores por presencia de neuropatía diabética, con aumento del riesgo de lesiones e infecciones que amenazan la extremidad.

La prevalencia de EAEI aumenta con la edad, característicamente aparece después de los 50 y crece exponencialmente a partir de los 65, siendo más frecuente en varones jóvenes, aunque a mayor edad la prevalencia en ambos sexos tiende a igualarse⁴⁶.

En DM2 la prevalencia de EAEI oscila entre el 7 y el 21 % con una aparición más temprana y una evolución más agresiva^{8,46}.

Incluso las formas clínicas menos graves o asintomáticas de la EAEI se asocian con un alto riesgo de morbimortalidad CV y un descenso de la calidad de vida del paciente. De hecho, es una enfermedad de gran importancia pronóstica para sospechar la existencia de la enfermedad arteriosclerótica en otros territorios⁴⁷.

En la **tabla 7** se resume la clasificación clínica de la EAEI.

Tabla 7. Clasificación clínica de Fontaine de enfermedad arterial periférica de extremidades inferiores

Grado	Clínica
Grado I	Asintomático. ITB <0,9
Grado IIA	Claudicación intermitente no limitante para el modo de vida del paciente
Grado IIB	Claudicación intermitente limitante para el paciente
Grado III	Dolor o parestesias en reposo
Grado IV	Gangrena establecida. Lesiones tróficas
Grado III y/o IV	Isquemia crítica. Amenaza de pérdida de la extremidad

ITB: índice tobillo/brazo

Traducido de Serrano Hernando et al⁴⁸

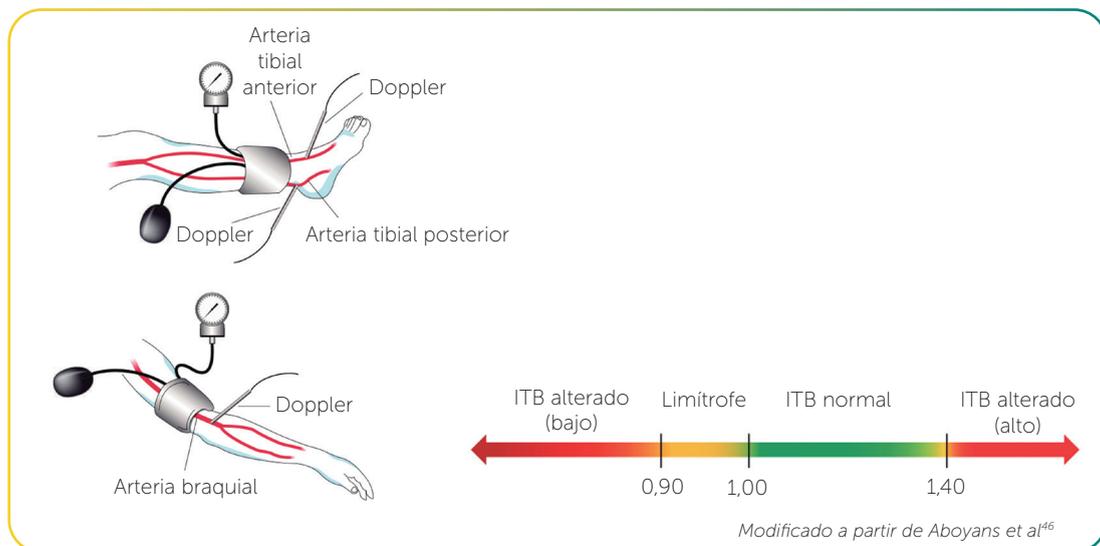
En pacientes con síntomas o signos sugestivos (claudicación intermitente o disminución o ausencia de pulsos pedios) está indicado el cálculo del índice tobillo-brazo (ITB) como prueba de primera línea para la búsqueda y el diagnóstico de la EAEI⁴⁹.

El ITB es la prueba diagnóstica para la EAEI que presenta mayor rendimiento por ser sencilla, indolora, no invasiva y de escaso coste.

Para su realización habrá que comparar la presión arterial medida en el tobillo con la presión arterial medida en el brazo (**figura 4**).

En general, se considera un ITB patológico un valor inferior a 0,9. La interpretación de la prueba de ITB se recoge en la **tabla 8**.

La sensibilidad del ITB es algo inferior en personas con DM2 o con ERC grave debido a la calcificación de la capa media. Un ITB $\geq 1,40$, en general, está relacionado con calcificación de la capa media, pero en un 50 % de los casos se asocia con EAEI. En esos casos, la medida del índice dedo-brazo y el análisis de la forma de las ondas por Doppler puede ser de utilidad.

Figura 4. Técnica de medición de índice tobillo-brazo


En todo paciente con EAEI se debe añadir un antiagregante plaquetario, habiendo demostrado clopidogrel beneficio frente a AAS en monoterapia⁵⁰.

Es fundamental también el control óptimo de todos los FRCV (**tabla 2**) y la necesidad de abandono del hábito tabáquico.

La comparación de doble terapia con clopidogrel y AAS ha demostrado reducción, aunque no significativa, de los eventos comparada con AAS sola en pacientes con EAP, aunque con un aumento de sangrado que mantiene la incertidumbre del beneficio clínico⁵¹.

Tabla 8. Interpretación de la prueba índice tobillo-brazo

Índice tobillo-brazo	
Entre 0,91 y 1,30	Normal
Entre 0,90 y 0,70	Claudicación no incapacitante
Entre 0,40 y 0,69	Claudicación incapacitante
Inferior a 0,40	Isquemia crítica
Superior a 1,30	Arterias poco compresibles

Se han ensayado otros antiplaquetarios y anticoagulantes en la EAP. En el momento actual no hay evidencia de que una monoterapia antiplaquetaria más potente como ticagrelor conduzca a mejores resultados cardiovasculares⁵².

La doble terapia antiplaquetaria comparada con ticagrelor y AAS con monoterapia muestran un beneficio general poco claro, sin beneficio en cuanto a mortalidad y con un riesgo mayor de hemorragia^{25,52}.

La inhibición doble antiplaquetaria más anticoagulante (rivaroxabán a dosis 2,5 mg dos veces al día), comparada con monoterapia antiplaquetaria de AAS proporciona mayor protección cardiovascular y de extremidades en la EAP⁵³. Sin embargo, este resultado no se ha confirmado con warfarina añadida a AAS, que no mostró beneficio frente a AAS en monoterapia⁵⁴.

Otros ensayos clínicos en curso seguirán aportando información acerca del manejo anti-trombótico, antiplaquetario y anticoagulante de diversas situaciones de la EAP, como tras la revascularización quirúrgica y endovascular, incluyendo pacientes con isquemia crítica.

1. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kap-toge 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(9733):2215-2222. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
2. American Diabetes Association Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care*. 2018;41:917-928. doi: 10.2337/dci18-0007.
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
4. Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diab Endocrinol*. 2019;7:221-230. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30136-0.
5. Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, Cowie CC, Imperatore G, Gregg EW. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010. *N Engl J Med*. 2013;368:1613-1624. doi: 10.1056/NEJMsa1213829.
6. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al. American Heart Association; American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2007;30:162-172. doi: 10.2337/dc07-9917.
7. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580-591. doi: 10.1056/NEJMoa0706245.
8. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S158-S190. doi: 10.2337/dc23-S010.
9. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1): S140-S157. doi: 10.2337/dc23-S009.
10. Nappi RE, Chedraui P, Lambrinoudaki I, Simoncini T. Menopause: a cardiometabolic transition. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10:442-456. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00076-6.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022;102(5S):S1-S127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008.
12. Pallarés-Carratalá V, División Garrote JA, Prieto Díaz MA, García Matarín L, Seoane Vicente MC, et al. Posicionamiento para el manejo de la hipertensión arterial en atención primaria a partir del análisis crítico de las guías americana (2017) y europea (2018). *Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen)*. *Semergen*. 2019;45:251-72. doi: 10.1016/j.semerng.2019.02.003.

13. División Garrote JA, Grupo AMPA de la SEH-LELHA. Medidas domiciliarias de presión arterial. Documento de consenso. SEH.LELHA 2014. Hipertens Riesgo Vasc. 2015;32:27-39. doi: 10.1016/j.hipert.2014.10.001.
14. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate 1 statin versus gemfibrozil 1 any statin. Am J Cardiol 2005;95:120-122. doi:10.1016/j.amjcard.2004.08.076.
15. Masana L, Plana N. Update of therapeutic planning tables oriented towards obtaining therapeutic objectives. Clin Investig Arterioscler. 2019;3:271-277. doi: 10.1016/j.arteri.2019.04.005.
16. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. Lancet. 2012;380:565-571. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61190-8.
17. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1):S97-S110. doi: 10.2337/dc23-S006.
18. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet. 2019;393:3139. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X.
19. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7:776-785. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9.
20. Faggioni M, Baber U, Chandrasekhar J, Sartori S, Claessen BE, Rao SV, et al. Use of prasugrel vs clopidogrel and outcomes in patients with and without diabetes mellitus presenting with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. Int J Cardiol. 2019;275:31-35. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.10.071.
21. Jiang Z, Liu L, Bundhun PK. Cardiovascular Outcomes Observed with Ticagrelor versus Clopidogrel in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Acute Coronary Syndrome: A Meta-analysis. Diabetes Ther. 2022 Dec 21. doi: 10.1007/s13300-022-01354-5.
22. Zhang C, Sun A, Zhang P, Wu C, Zhang S, Fu M, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: A meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2010;87:211-218. doi: 10.1016/j.diabres.2009.09.029.
23. Ruiz-García A, Pallarés-Carratalá V, Serrano-Cumplido A, Escobar-Cervantes C, Barquilla-García A, División-Garrote JA, et al. Evaluation of prophylaxis in primary prevention with acetylsalicylic acid in people with diabetes: A scoping review. Semergen. 2022;48:275-292. doi: 10.1016/j.semerg.2021.12.002.
24. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. Lancet. 2006;368:29-36. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68967-8.
25. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, Angiolillo DJ, Cohen M, Storey RF, et al. Reduction in Ischemic Events With Ticagrelor in Diabetic Patients With Prior Myocardial Infarction in PEGASUS-TIMI 54. J Am Coll Cardiol. 2016;67:2732-2740. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.529.
26. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. Circulation. 2019;140:e294-324. doi: 10.1161/CIR.0000000000000691.
27. Bowes CD, Lien LF, Butler J. Clinical aspects of heart failure in individuals with diabetes. Diabetologia. 2019;62:1529-1538. doi: 10.1007/s00125-019-4958-2.
28. Kong MG, Jang SY, Jang J, Cho HJ, Lee S, Lee SE, et al. Impact of diabetes mellitus on mortality in patients with acute heart failure: a prospective cohort study. Cardiovasc Diabetol. 2020;19:49. doi: 10.1186/s12933-020-01026-3.
29. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;145:e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
30. Castillo Moraga MJ, Turégano-Yedro M, Pallarés-Carratalá V, Seoane-Vicente MC, Serrano Cumplido A, Ruiz-García A, et al. en nombre del Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial y Enfermedad Cardiovascular de SEMERGEN. Posicionamiento SEMERGEN en el abordaje de la insuficiencia cardíaca crónica en atención primaria. Semergen. 2022;48:106-123. doi: 10.1016/j.semerg.2021.10.007.
31. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373:2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.

32. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
33. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-657. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050255.
34. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, Masiukiewicz U, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure–Related Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020;142:2205-2215. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050255.
35. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, et al. DAPA-HF Committees and Investigators. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail*. 2019;21:665-675. doi: 10.1002/ehj.1432.
36. Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:1217-1225. doi: 10.1002/ehj.2249.
37. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143:326-336. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783.
38. Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation*. 2021;144:1284-1294. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824.
39. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854-865.
40. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317-1326. doi: 10.1056/NEJMoa1307684.
41. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA*. 2007;298:1189-1195. doi: 10.1001/jama.298.10.1189.
42. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:776-785. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9.
43. 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(9933):1973-1980. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60040-4.
44. Fuentes B, Amaro S, Alonso de Leciñana M, Arenillas JF, Ayo-Martín O, Castellanos M, et al. Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Stroke prevention in patients with type 2 diabetes or prediabetes. Recommendations from the Cerebrovascular Diseases Study Group, Spanish Society of Neurology. *Neurología*. 2021;36:305-323. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2020.04.030.
45. Cardona Portela P, Escrig Avellaneda A. Enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2018;35(4):185-194. Spanish. doi: 10.1016/j.hipert.2018.04.002.
46. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al.; ESC Scientific Document Group. ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39:763-816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.
47. Barrios V, Beato P, Brotons C, Campuzano R, Merino-Torres JF, Mostaza JM, et al.; CREVASP working group. Comprehensive management of risk factors in peripheral vascular disease. Expert consensus. *Rev Clin Esp*. 2022;222:82-90. doi: 10.1016/j.rceng.2020.11.011.
48. Serrano Hernando FJ, Martín Conejero A. Enfermedad arterial periférica: aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos [Peripheral artery disease: pathophysiology, diagnosis and treatment]. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:969-982. Spanish. doi: 10.1157/13109651.
49. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S203-S215. doi: 10.2337/dc23-S012.

50. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339. doi: 10.1016/s0140-6736(96)09457-3.
51. Scheen AJ. The CHARISMA study: in search of the best antiplatelet strategy for cardiovascular prevention. *Rev Med Liege*. 2006;61:656-661.
52. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, et al. EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:32-40. doi: 10.1056/NEJMoa1611688.
53. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1319-1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118.
54. WAVE Investigators. The effects of oral anticoagulants in patients with peripheral arterial disease: rationale, design, and baseline characteristics of the Warfarin and Antiplatelet Vascular Evaluation (WAVE) trial, including a meta-analysis of trials. *Am Heart J*. 2006;151:1-9. doi: 10.1016/j.ahj.2005.03.021.

MÓDULO

CONTROL RENAL

3

Dra. M^a Pilar Alonso Álvarez

*Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud A Ponte. Ourense.
Miembro del Grupo de Trabajo de Nefrourología de SEMERGEN*

Dra. Noemí Pérez León

*Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Gran Sol. Badalona.
Coordinadora del Grupo de Trabajo de Nefrourología de SEMERGEN*

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un importante problema de salud a nivel mundial. Su detección precoz es primordial para disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares asociados a dicha patología y frenar la progresión a enfermedad renal terminal, las complicaciones y la mortalidad derivada de las mismas, tratándose actualmente de una prioridad sanitaria.

1.1. Epidemiología

El estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular (ENRICA) realizado en España, recogió una prevalencia para la ERC de un 15,1 %, siendo más frecuente en varones (23,1 % vs. 7,3 % en mujeres), aumentando según la edad (4,8 % en sujetos de 18–44 años, 17,4 % en sujetos de 45–64 años, y 37,3 % en sujetos ≥ 65 años), y en sujetos con enfermedad cardiovascular (39,8 % vs. 14,6 % en sujetos sin enfermedad cardiovascular). Por otro lado, se observó que la prevalencia aumentaba de forma marcada cuantos más factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tenía el sujeto; el 4,5 % en los sujetos con 0–1 FRCV, hasta desde el 10,4 al 52,3 % en sujetos con 2 a 8–10 FRCV, lo que sugiere que en la ERC podría considerarse un factor de riesgo cardiovascular¹.

Otro estudio multicéntrico realizado en la población española (IBERICAN) evaluó la prevalencia tomando la definición de ERC como la disminución de la estimación del filtrado glomerular (FG) < 60 o la elevación de la albuminuria > 30 mg/g. El estudio concluyó que 14 de cada 100 pacientes incluidos presentan ERC y que la prevalencia afecta a una cuarta parte de los pacientes ≥ 65 años y aumenta exponencialmente con la agregación de FRCV².

Recientemente se han publicado las estimaciones del estudio *Global Burden of Disease* (GBD) para España en 2016 y las tendencias recientes de mortalidad y morbilidad de 2006 a 2016. Según estas estimaciones, la ERC fue la octava causa de muerte en España en 2016. Entre las diez primeras causas de muerte, la ERC fue la que más creció entre 2006 y 2016, después de la enfermedad de Alzheimer. Al ritmo actual de crecimiento, la ERC se convertirá en la segunda causa de muerte en España, después de la enfermedad de Alzheimer, para el año 2100. Además, entre las principales causas de muerte, la ERC también ocupó el segundo lugar después del Alzheimer como la causa de más rápido crecimiento, causa de años vividos con discapacidad (YLD) y años de vida ajustados por discapacidad (DALY)³.

En datos de mortalidad por causa, se ha examinado la mortalidad acumulada de 10 años por diabetes y estadio de ERC para 15.046 participantes en la Tercera Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES III) al vincular los datos de referencia de NHANES III con el Índice Nacional de Muerte. La enfermedad renal, definida como una relación albúmina/creatinina urinaria ≥ 30 mg/g y/o tasa estimada de filtrado glomerular (TFGe) ≤ 60 ml/min por $1,73$ m², estuvo presente en el 9,4 % y el 42,3 % de las personas sin y con diabetes tipo 2 (DM2), respectivamente. Se concluyó que la ERC explica predominantemente el aumento de la mortalidad observado en la DM2⁴.

Así pues, la ERC es una patología con una elevada prevalencia, una morbimortalidad elevada y se asocia a un importante coste sanitario, pero es a su vez una patología silente, que no presenta síntomas hasta los estadios finales y, por tanto, una patología infradiagnosticada e infratratada.

En este sentido se han realizado estudios que así lo muestran. Un estudio cuantificó el grado de detección de la ERC en una población de pacientes con DM2, factor de riesgo para la ERC. Más de la mitad de los participantes tenían ERC manifestada por cambios en la excreción de proteínas en la orina, una disminución de la TFGe o ambos. Sin embargo, entre los pacientes con ERC, solo el 12,1 % tenía el episodio de ERC documentada como diagnóstico⁵.

Es por todo ello que debemos establecer estrategias de detección precoz, criterios de manejo, seguimiento y derivación para estos pacientes, para poder así intentar disminuir el impacto que dicha entidad tiene en la morbimortalidad y calidad de vida de nuestra población.

1.2. Enfermedad renal crónica: definición y diagnóstico

La organización internacional KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) define la ERC por la presencia de alteración en la estructura o función renal durante un periodo superior a tres meses, con consecuencias para la salud independientemente de la causa⁶ puestas de manifiesto mediante los criterios expuestos en la siguiente tabla (**tabla 1**)⁷.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de enfermedad renal crónica (cualquiera de los siguientes si persisten por un periodo de >3 meses)

Descenso del FG <60 ml/min/1,73 m²
Marcadores de lesión o daño renal
<ul style="list-style-type: none"> • Albuminuria (cociente ACR >30 mg/g; EUA >30 mg/24 h) • Proteinuria (PR/CR >150 mg/g; EPU >150 mg/24 h) • Alteraciones histológicas en la biopsia renal • Alteraciones en el sedimento urinario • Alteraciones estructurales detectadas por técnicas de imagen • Trastornos hidroelectrolíticos de otro tipo de origen tubular • Historia de trasplante renal

ACR: albúmina/creatinina en una muestra de orina al azar. EUA: excreción de albúmina en orina de 24 h. EPU: excreción de proteína en orina de 24 h. FG: filtrado glomerular. PR/CR: cociente proteína/creatinina en una muestra de orina al azar

Como se puede observar, el descenso del FG no es el único criterio diagnóstico para definir la ERC. La albuminuria no es solo un excelente marcador de la enfermedad renal diabética, sino que también es un marcador de progresión de enfermedad renal crónica. La albuminuria debe considerarse un marcador de riesgo de pérdida progresiva de la función renal en la diabetes tipo 2 con nefropatía, así como un objetivo terapéutico⁸.

1.3. Enfermedad renal crónica: estadiaje, factores de riesgo y cribado

La clasificación según el estadio de la ERC contempla seis categorías de riesgo en función del FG que van desde el estadio G1 al G5 y se complementan con tres categorías de riesgo según el cociente albúmina/creatinina (ACR), desde la A1 hasta la A3. La disminución del FG y el aumento del ACR aumentan el estadio de la enfermedad y se asocia a un aumento de eventos adversos: mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad (**tabla 2**).

Es importante tener en cuenta que tanto en las guías KDIGO como en otros estudios realizados en nuestro país, más del 80 % de los sujetos con ERC se correspondieron con situaciones de riesgo moderado de complicaciones cardiorenales, lo que establece un importante margen para la prevención tanto cardiovascular como renal.

Entre los factores de riesgo para la ERC, encontramos factores de susceptibilidad, iniciadores, de progresión y de estadio final. Algunos de estos factores pueden coincidir en dicha clasificación (**tabla 3**).

Como se ha mencionado anteriormente, existen factores como la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus que pueden ser a la vez factores de susceptibilidad, iniciadores y de progresión.

Tabla 2. Estadaje y pronóstico de la ERC por FG y albuminuria⁷

Pronóstico de la ERC según FG y abuminuria: KDIGO 2012				Categoría por albuminuria persistente		
				Descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Categorías por FG, descripción y rango (ml/min/1,73 m ²)	G1	Normal o alto	≥90			
	G2	Levemente disminuido	60–89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45–59			
	G3b	Descenso moderado-grave	30–44			
	G4	Descenso grave	15–29			
	G5	Fallo o fracaso renal	<15			

FG: filtrado glomerular. ERC: enfermedad renal crónica

Nota: los colores muestran el riesgo relativo ajustado para 5 eventos (mortalidad global, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal) a partir de un metaanálisis de cohortes de población general. El riesgo menor corresponde al color verde (categoría de «bajo riesgo») y, si no hay datos de lesión renal, no se puede catalogar siquiera como ERC), seguido del color amarillo (riesgo «moderadamente aumentado»), naranja («alto riesgo») y rojo («muy alto riesgo»), que expresan riesgos crecientes para los eventos mencionados

La nefropatía diabética (ND) es la complicación más común de la DM2 y es la principal causa de enfermedad renal terminal en todo el mundo. Es crucial diagnosticar a los pacientes que son más sensibles a desarrollar nefropatía diabética para un mejor control del proceso de la enfermedad. La microalbuminuria es un marcador temprano de ND y se usa como rutina para la detección, pero los daños renales pueden estar ocurriendo incluso sin microalbuminuria⁹.

Los pacientes con nefropatía diabética tienen un riesgo cardiovascular elevado, comparable al de los pacientes con enfermedad coronaria. En consecuencia, la identificación y el manejo de los factores de riesgo de la nefropatía diabética, así como el diagnóstico oportuno y el manejo rápido de la afección, son de suma importancia para un tratamiento eficaz. Una variedad de factores de riesgo promueve el desarrollo y la progresión de la nefropatía diabética, incluidos niveles elevados de glucosa, diabetes de larga duración, presión arterial alta, obesidad y dislipemia. La mayoría de estos factores de riesgo son modificables mediante tratamiento antidiabético, antihipertensivo o hipolipemiante y cambios en el estilo de vida. Otros como los factores genéticos o la edad avanzada no se pueden modificar. Por tanto, el manejo riguroso de los factores de riesgo modificables es fundamental para prevenir y retrasar el deterioro de la función renal. El diagnóstico precoz de la nefropatía diabética es otro componente esencial en el manejo de la diabetes y sus complicaciones como la nefropatía¹⁰.

Tabla 3. Factores de riesgo de ERC⁷

Factores de susceptibilidad: incrementan la posibilidad de daño renal
<ul style="list-style-type: none"> • Edad avanzada • Historia familiar de ERC • Masa renal disminuida • Bajo peso al nacer • Raza negra y otras minorías étnicas (afrocaribeños y asiáticos) • Hipertensión arterial • Diabetes • Obesidad • Nivel socioeconómico bajo
Factores iniciadores: inician directamente el daño renal
<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal aguda • Enfermedades autoinmunes • Infecciones sistémicas (incluyendo VHB, VHC, VIH, SARS-CoV-2) • Infecciones urinarias • Litiasis renal • Obstrucción de las vías urinarias bajas • Fármacos nefrotóxicos, incluyendo AINE y antirretrovirales • Hipertensión arterial • Diabetes
Factores de progresión: empeoran el daño renal y aceleran el deterioro funcional renal
<ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria persistente • Hipertensión arterial mal controlada • Diabetes mellitus mal controlada • Enfermedad cardiovascular asociada con tabaquismo • Obesidad • Dislipemia • Raza negra o asiática • Tratamiento crónico con AINE • Obstrucción del tracto urinario • Acidosis metabólica • FRA y nefrotoxicidad • Ingresos hospitalarios por insuficiencia cardiaca
Factores de estadio final: incrementan la morbimortalidad en situación de fallo renal
<ul style="list-style-type: none"> • Dosis baja de diálisis (Kt/V) • Acceso vascular temporal para diálisis • Anemia • Hipoalbuminemia • Derivación tardía a nefrología • Calcificación vascular

AINE: antiinflamatorio no esteroideo. ERC: enfermedad renal crónica. FRA: fracaso renal agudo. VHB: virus de la hepatitis B. VHC: virus de la hepatitis C. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

En este sentido, y dado que conocemos la prevalencia y la morbimortalidad de la ERC, el cribado en poblaciones de riesgo es una estrategia crucial para disminuir los efectos adversos derivados de dicha patología.

El cribado de ERC debe hacerse mediante la evaluación del FG y de la albuminuria, al menos una vez al año, y el diagnóstico debe siempre confirmarse.

El documento de información y consenso sobre ERC nos recomienda el cribado en los siguientes casos⁷:

- HTA.
- DM2.
- Enfermedad cardiovascular establecida.
- Mayores de 60 años.
- Obesos (índice de masa corporal [IMC] >30–35 kg/m²).
- DM tipo 1 (DM1) con más de cinco años de evolución.
- Familiares de primer grado de pacientes con enfermedad renal o con enfermedades renales hereditarias.
- Enfermedades obstructivas del tracto urinario o con alteraciones estructurales del mismo.
- Pacientes en tratamiento prolongado con fármacos nefrotóxicos (incluyendo inhibidores de la calcineurina –ciclosporina, tacrolimus–, litio, antirretrovirales y antiinflamatorios no esteroideos).
- Sujetos con otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (fumadores, dislipemia, síndrome metabólico).
- Pacientes con infecciones crónicas, enfermedades autoinmunes y neoplasias que pueden estar asociadas a ERC.
- Pacientes con antecedentes de daño renal agudo.

Así pues, la ERC es una entidad muy prevalente, pero como ya hemos recalcado, infra-diagnosticada, con unos factores de riesgo claramente establecidos y prevalentes, entre ellos la HTA y la DM2, con un claro manejo terapéutico, por lo que el «early diagnosis», es

fundamental para frenar la progresión de dicha enfermedad. El objetivo de esta población susceptible es el de anticiparnos, ir a buscar estos factores de riesgo y tratarlos para así disminuir esos efectos adversos.

1.4. Enfermedad renal crónica: definición de progresión

A medida que avanza la edad, el FG disminuye por efectos fisiológicos, siendo una tasa de progresión renal normal, un descenso de 0,7–1 ml/min/1,73 m²/año a partir de los 40 años⁶, pero ¿cuándo hablamos de que un paciente presenta progresión renal?

Se considera que un paciente presenta progresión renal si presenta un descenso confirmado del FG >5 ml/min/1,73 m²/año o >10 ml/min/1,73 m² en 5 años^{6,11}.

Se define progresión en base a los criterios establecidos en la **tabla 4**.

Tabla 4. Criterios de progresión de ERC⁷

Descenso confirmado en el FG
<ul style="list-style-type: none"> • Descenso confirmado del FG >5 ml/min/1,73 m²/año o >10 ml/min/1,73 m² en cinco años • Porcentaje de cambio respecto a la situación basal (>25 % de deterioro en el FG), descartados factores funcionales • Progresión acelerada de la ERC: disminución de más del 25 % del FG o un descenso sostenido del FG ≥15 ml/min/1,73 m² en un año, tal y como también consideran algunas guías¹⁰
Aumento en el cociente ACR
<ul style="list-style-type: none"> • Incremento de más del 50 % en el cociente ACR respecto a la situación basal
Progresión a una categoría superior o más grave deterioro en la función renal o de albuminuria

ACR: albúmina/creatinina. ERC: enfermedad renal crónica. FG: filtrado glomerular

Para establecer la tasa de progresión se recomienda realizar al menos tres determinaciones de FG en un periodo de no menos de 90 días.

Es importante diferenciar la progresión de la agudización, así que, ante un nuevo hallazgo de reducción del filtrado, deberemos descartar causas de deterioro renal agudo (**tabla 5**).

Tabla 5. Causas de deterioro renal agudo⁷

• Diarrea
• Vómitos
• Depleción de volumen por diuréticos
• Inicio de tratamiento con fármacos que afecten la hemodinámica glomerular (AINE, iSRAA o iSGLT-2)

AINE: antiinflamatorio no esteroideo. iSGLT-2: inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2. iSRAA: inhibidor del sistema renina-angiotensina

En estos casos estaría indicado repetir la estimación en un periodo no superior a 3 meses.

Otro término importante a tener en cuenta es el término regresión, término ya utilizado en estudios de pacientes diabéticos. Se define a partir de los recientes ensayos clínicos de seguridad cardiovascular (*Cardiovascular Outcomes Trials*) con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) o agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1). Se define como reducción en la albuminuria desde macro a microalbuminuria, al menos en dos determinaciones consecutivas separadas de 4 semanas¹².

Algunos tratamientos de la DM han demostrado posibilidad de regresión de la albuminuria^{13,14}. En individuos con cociente ACR basal ≥ 300 mg/g, una disminución del 30 % en el cociente ACR durante dos años confiere una reducción absoluta de más del 1 % en el riesgo a 10 años de necesidad de tratamiento sustitutivo renal (TSR)¹⁵. Los cambios en la albuminuria a corto plazo (1–3 años) proporcionan, pues, información sobre el riesgo a largo plazo de necesidad de TSR.

Por otro lado, existen factores predictores de ERC^{16,17}, definidos en la **tabla 6**, a tener en cuenta en el seguimiento de dichos pacientes.

Tabla 6. Factores predictores de progresión de la ERC⁷

Proteinuria
Hipertensión arterial
Diabetes mellitus
Enfermedad cardiovascular
Tabaquismo
Obesidad
Raza negra o asiática
Tratamiento crónico con AINE
Obstrucción del tracto urinario
Acidosis metabólica
FRA y nefrotoxicidad
Ingresos hospitalarios por insuficiencia cardiaca

AINE: antiinflamatorio no esteroideo. iSGLT-2: inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2. iSRAA: inhibidor del sistema renina-angiotensina

2. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

2.1. Medidas generales

- Evitar el alcohol. Abstinencia de tabaco^{18,19}.
- Ejercicio físico, se recomienda realizar de 30–60 minutos de ejercicio moderado, 4 a 7 días por semana, aeróbico y de fuerza, de intensidad moderada²⁰.
- No debe recomendarse ingesta hídrica abundante en todos los pacientes, lo importante es limitar la sal.
- Dieta mediterránea, rica en fibra, sin grasas saturadas. En fases avanzadas de la ERC (G4-G5) se darán recomendaciones concretas sobre el contenido de sodio, potasio, fósforo y proteínas. No debe generalizarse dieta pobre en potasio en todos los pacientes.
- En pacientes con ERC estadio G3 o superior no dependiente de diálisis, se debe limitar el aporte de proteínas en la ingesta a un máximo de 0,8 g/kg al día. Sin embargo, en los pacientes en diálisis, se deben considerar niveles más altos de proteínas en la dieta, ya que la desnutrición es un problema importante en algunos de ellos.

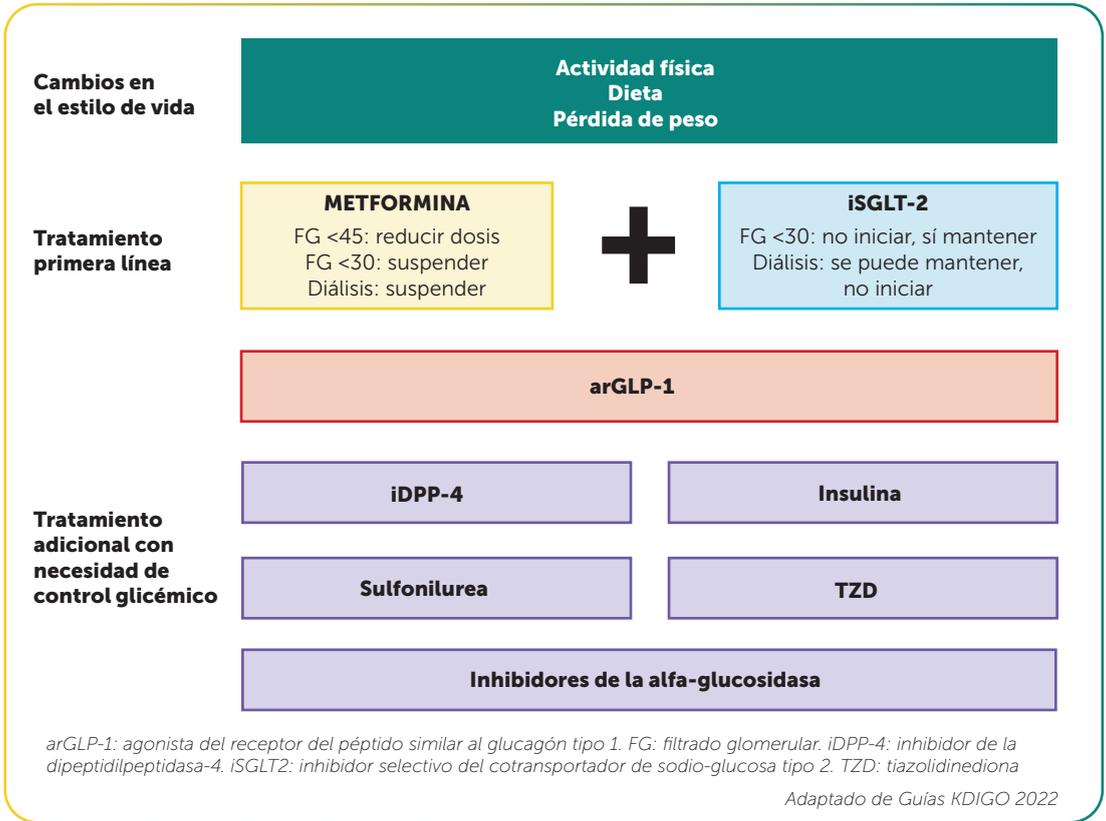
2.2. Objetivos específicos de tratamiento

Manejo de la ERC y diabetes mellitus

El objetivo de la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) varía en función de la edad, comorbilidad y riesgo de hipoglucemia²¹.

Para las personas con diabetes tipo 2 y ERC establecida, las consideraciones especiales para la selección de medicamentos para reducir la glucosa incluyen limitaciones a los medicamentos disponibles cuando el FG está disminuido. Además, se debe evitar la progresión de la ERC, enfermedad cardiovascular e hipoglucemia^{21,22}. La dosificación del fármaco puede requerir una modificación con FG <60 ml/min/1,73 m².

Las guías KDIGO recomiendan como tratamiento de primera línea tras intervención con dieta, ejercicio y modificaciones del estilo de vida, iniciar metformina e iSGLT-2. Como fármaco adicional, si es necesario, considerar arGLP-1²¹ (**figura 1**).

Figura 1. Esquema Guías KDIGO 2022


- Metformina.** La metformina debe ajustarse según el FG. En pacientes con metformina es preciso controlar los niveles de vitamina B12 porque disminuyen tras cuatro años de tratamiento. La guía revisada de la FDA (*Food and Drug Administration*) establece que 1) la metformina está contraindicada en pacientes con un FG <30 ml/min/1,73 m², 2) la FG debe controlarse mientras toma metformina, 3) los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento deben reevaluarse cuando el FG cae a <45 ml/min/1,73 m² ^{23,24}, 4) no se debe iniciar metformina en pacientes con una TFGe <45 ml/min/1,73 m², y 5) se debe suspender temporalmente la metformina en el momento o antes de los procedimientos de obtención de imágenes con contraste yodado en pacientes con una TFGe de 30 a 60 ml/min/1,73 m².
- Inhibidores de SGLT-2.** Para las personas con diabetes tipo 2 y ERC, la selección de agentes específicos puede depender de la comorbilidad y el estadio de la ERC. La irrupción de los iSGLT-2 ha supuesto un cambio en el paradigma en el tratamiento de la enfermedad renal diabética. En cuanto a su eficacia metabólica, hay que tener en cuenta que la pérdida de función renal limita su capacidad glucosúrica, y por ello

la disminución de HbA_{1c} puede verse reducida en un 50 %. Sin embargo, su efecto beneficioso va mucho más allá del control metabólico^{13,24-26}, con claro beneficio a nivel cardiovascular y renal.

En la publicación de los *Standards of Medical Care in Diabetes-2023*, en los pacientes con ERC se recomienda el uso de los iSGLT-2 con un FG >20, particularmente en aquellos con un cociente ACR superior o igual a 200 mg/g para reducir la progresión de la ERC y enfermedad cardiovascular (**tabla 7**)²⁷.

Tabla 7. Indicaciones de iSGLT-2 aprobadas en DM tipo 2 según FG (2022)

TFGe (ml/min/1,73 m ²)/ fármacos	>60	45-59	30-44	15-29	<15
Dapagliflozina	10 mg/día	10 mg/día	10 mg/día	No iniciar si TFGe <25 Se puede mantener hasta diálisis o trasplante	No iniciar Se puede mantener hasta diálisis o trasplante
Empagliflozina	Dosis inicio: 10 mg/día Si precisa por control glucémico: 25 mg/día	10 mg/día	Mantener 10 mg/día	Iniciar si TFGe >20 10 mg/día	No iniciar
Canagliflozina	Dosis inicio: 100 mg/día; Dosis máxima 300 mg/día	Inicio y/o mantener en dosis 100 mg/día	100 mg/día solo si albuminuria >300 mg/g	No iniciar 100 mg/día solo si albuminuria a >300 mg/g hasta diálisis o trasplante	Se puede mantener hasta diálisis o trasplante

IC: insuficiencia cardiaca. TFGe: tasa estimada de filtrado glomerular

Adaptada de García-Maset R, et al⁷

- **Agonistas de los receptores GLP-1.** Segunda línea de tratamiento tras metformina e iSGLT-2 cuando no se alcanza el control glucémico, también porque han demostrado beneficio cardiovascular y reducción en la proteinuria. Además, consiguen reducir la HbA_{1c} con bajo riesgo de hipoglucemias y con reducción de peso²⁸. En pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida o múltiples FRCV, en combinación con los iSGLT-2 han demostrado claro beneficio para reducción del riesgo de eventos cardiovasculares y renales adversos²⁷. En España solo financiados con IMC >30 kg/m² ²⁹. Se pueden utilizar hasta FG de 15. No deben usarse con iDPP-4.

- **Inhibidores de la DPP-4.** Tienen la ventaja de su seguridad, son neutros sobre el peso, pero sin beneficio demostrado cardiovascular o renal. Necesitan ajuste de dosis según FG.
- **Secretagogos.** La glipizida es la única sulfonilurea que puede usarse en ERC hasta FG de 30. La repaglinida sí se puede utilizar.
- **Glitazonas.** Pueden usarse en ERC porque apenas tienen excreción por la orina, pero su uso está limitado porque incrementa el riesgo de edemas e insuficiencia cardiaca.
- **Insulina.** Es preciso ajustar las dosis según FG. Las pautas preferibles son bolo-basal.

Manejo de la hipertensión

Es preciso confirmar el diagnóstico de HTA y de HTA resistente utilizando la automedida de presión arterial y la monitorización ambulatoria^{30,31}.

Los objetivos de control son heterogéneos en ERC según las diferentes guías, por lo que es preciso individualizar y reajustar, considerando el riesgo cardiovascular, FG y comorbilidades³². Como primer escalón farmacológico, hay que utilizar los bloqueantes de sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (iECA) o los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-2) son los agentes de primera línea preferidos para el tratamiento de la presión arterial entre las personas con diabetes, hipertensión, TFGe <60 ml/min/1,73 m² y cociente ACR ≥300 mg/g debido a sus beneficios comprobados para la prevención de la ERC. Si no se alcanzan los objetivos se pueden combinar con tiazidas o diuréticos de asa^{33,34}.

Manejo de la dislipemia

La ERC equivale a riesgo cardiovascular alto con FG entre 30–60 o muy alto con FG <30. Los objetivos de colesterol LDL son la reducción mayor o igual al 50 % sobre el basal, 70 mg/dl en ERC G3 y 55 mg/dl en ERC G4-G5³⁵. Las estatinas de elección son las de eliminación hepática (atorvastatina y pitavastatina)³⁶.

Los fibratos se utilizan si los triglicéridos son >1.000 mg/dl. No hay evidencia con el uso de omega 3. Los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) son eficaces y seguros hasta FG de 20.

Tabla 8. Dosis de hipoglucemiantes según filtrado glomerular en el tratamiento de la diabetes tipo 2

FG	>60	60–45	45–30	30–15	<15	Díalisis
Metformina	0,5–3 g/día (2–3 tomas)	Máx. 2 g/día	Máx. 1 g/día	Contraindicado		
Gliclazida ^a	30–120 mg/día			Contraindicado		
Glimepirida ^a	1–6 mg/día			Contraindicado		
Repaglinida ^b	0,5–4 mg/día (3 tomas)					
Pioglitazona	15–45 mg/día					Contraindicado
Sitagliptina	100 mg/día		50 mg/día	25 mg/día		
Vildagliptina	50 mg/12 h		FG <50: 50 mg/día			
Alogliptina	25 mg/día		FG <50: 12,5 mg/día		6,25 mg/día	
Saxagliptina	5 mg/24 h		2,5 mg/24 h			Contraindicado
Linagliptina	5 mg/24 h					
Canagliflozina ^c	100–300 mg/día	100 mg/día				No recomendado
Dapagliflozina	10 mg/día hasta FG >25				No recomendado	
Empagliflozina ^d	10–25 mg/día	10 mg/día hasta FG >20			No recomendado	
Ertugliflozina ^e	5–15 mg/día			No recomendado		
Liraglutida	1,2–1,8 mg/día				No recomendado	
Dulaglutida	0,7–1,5 mg/semana				No recomendado	
Semaglutida sc	0,25–1 mg/semana				No recomendado	
Semaglutida oral	3–14 mg/día				No recomendado	
Exenatida LAR	2 mg/semana			No recomendado		
Lixisenatida	10–20 µg/día			No recomendado		
Insulina ^f						

^aContraindicada si insuficiencia renal grave

^bFG <40 vigilar dosis por reducción de aclaramiento

^cFG: 45–60: iniciar con 100 mg y continuar con 100 mg. FG: 30–45 y cociente albúmina/creatinina >300 mg/g, iniciar con 100 mg y continuar con 100 mg. FG <30: no iniciar tratamientos, continuar con 100 mg

^dFG: 30–60 iniciar con 10 mg si enfermedad cardiovascular establecida y continuar si estaba en tratamiento previo. FG ≥20: iniciar con 10 mg, no se recomienda si FG <20. Comprobar empleo según TFGe en tabla 7.

^eFG <45: no iniciar. FG <30: suspender si en tratamiento previo

^fFG >50 no precisa ajuste de dosis. FG: 10–50 reducir dosis insulina 25 %. FG <10: reducir dosis 50 %. Insulina degludec no precisa ajuste de dosis.

Realizada según las fichas técnicas (11/11/2022). Elaborada por López-Simarro F.

3. SEGUIMIENTO Y MANEJO DE LAS COMPLICACIONES

3.1. Seguimiento

En la **tabla 9** se explican los objetivos de manejo en atención primaria según el estadio de la ERC.

3.2. Complicaciones

Uno de los objetivos de control y manejo del paciente con ERC es la prevención, manejo y tratamiento de las complicaciones.

Tabla 9. Objetivos de control y seguimiento en atención primaria

Estadio ERC	Objetivos en atención primaria
1-2-3a (FG >45 ml/min/1,73 m ²)	<ul style="list-style-type: none"> • Identificar y tratar los factores de riesgo de ERC • Descartar las causas funcionales de deterioro renal (exceso de control de la presión arterial, AINE, depleción) • Detectar progresión ERC: <ul style="list-style-type: none"> - Deterioro FG - Aumento de la proteinuria • Controlar factores de progresión renal asociados
3b (FG 30–45 ml/min/1,73 m ²)	<ul style="list-style-type: none"> • Detectar progresión de ERC • Descartar las causas funcionales de deterioro renal (exceso de control de la presión arterial, AINE, depleción) • Controlar y tratar los factores de progresión renal asociados • Ajuste de fármacos según el FG. Revisión de fármacos nefrotóxicos • Consejos higiénico-dietéticos • Vacunar frente a neumococo, influenza y VHB • Detectar complicaciones: <ul style="list-style-type: none"> - Anemia - Trastornos electrolíticos
4 (FG <30 ml/min/1,73 m ²)	<ul style="list-style-type: none"> • Ajuste de fármacos según el FG. Revisión de fármacos nefrotóxicos • Descartar las causas funcionales de deterioro renal (exceso de control de la presión arterial, AINE, depleción) • Consejos higiénico-dietéticos • Detectar complicaciones: <ul style="list-style-type: none"> - Anemia - Trastornos electrolíticos

AINE: antiinflamatorio no esteroideo. ERC: enfermedad renal crónica. FG: filtrado glomerular. VHB: virus de la hepatitis B

Adaptada del documento de consenso ERC 2022⁷

Entre las complicaciones más frecuentes destacan:

Hiperuricemia

No hay indicación de tratar la hiperuricemia asintomática. Si la hiperuricemia es sintomática, se debe iniciar tratamiento con un objetivo de ácido úrico <6 mg/dl.

Hay que individualizar según el riesgo/beneficio. Independiente del fármaco a utilizar se debe iniciar con la dosis más baja y no debe retirarse si ocurre un ataque de gota. En casos de gota tofácea, se recomienda profilaxis con colchicina si FG>30 durante 3–6 meses. En ERC estadio 3 se debe usar solo 0,5 mg/día³⁷.

Anemia

Es normocítica y normocrómica y no suele asociarse a déficit de hierro. En pacientes con ERC y anemia, el diagnóstico es de exclusión. Tendrán que ser derivados aquellos pacientes en estadios 3–5 y con hemoglobina (Hb) <11 para valorar tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE-EPO). También se derivarán aquellos tratados con Hb >13 o Hb <9 para ajuste de dosis³⁸.

Alteraciones del metabolismo óseo y mineral

Se asocian con importante riesgo cardiovascular y aumento de la morbimortalidad.

La manifestación más conocida es el aumento de la hormona paratiroidea.

Los objetivos en ERC son evitar la hiperfosfatemia y evitar el déficit de vitamina D.

Acidosis

Ante bicarbonato <22 mmol/l en ERC G3-G5, se debe corregir la alteración del Ph usando suplementos de bicarbonato.

Hiperpotasemia

Está asociada a la disminución del FG, a los tratamientos con iECA/ARA-2 y/o antagonistas de los receptores de la aldosterona. Actualmente existen dos quelantes del potasio (el patiromer y el ciclosilicato de zirconio y sodio) con mayor eficacia y tolerancia que las resinas de intercambio catiónico.

4. CRITERIOS DE DERIVACIÓN⁷

El Documento de Consenso sobre ERC publicado recientemente por las diferentes sociedades científicas españolas, recomienda lo que se expone en la **tabla 10**.

Tabla 10. Indicaciones de cribado⁷

1. Paciente con albuminuria	<p>>300 mg/g, albuminuria en cualquier grado acompañada de microhematuria glomerular o aquellos con ERC G4 o G5 (excepto >80 años sin progresión renal, albuminuria <300 mg/g, sin signos de alarma y sin planteamiento de terapia renal de reemplazo)</p>
2. Según el FG	<p>Todos los FG <30 ml/min/1,73 m², excepto mayores de 80 años sin progresión; >80 años con FG <20 si función renal inestable se plantea manejo conjunto; <70 años con FG entre 30–45 monitorizar cada 3–6 meses, remitiendo a nefrología si existe progresión, especialmente si cociente ACR >300; ante cualquier deterioro de la función renal que cumpla criterios de progresión, paciente candidato a terapia sustitutiva renal</p> <p>Candidatos a terapia sustitutiva renal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mayores de 80 años con un FG <20 ml/min/1,73 m² • Entre 70–80 años con un FG <30 ml/min/1,73 m² • En <70 años con un FG <45 ml/min/1,73 m², especialmente si se acompañan de albuminuria • Estos criterios pueden variar si se presenta progresión renal o deterioro renal acelerado (progresión del FG de >5 ml/min/año durante dos años consecutivos)
3. Presencia de complicaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la concentración sérica de creatinina >30 % o descenso del FG >30 % en menos de un mes o de más del 50 % en una semana: descartar factores exógenos: exceso control de la presión arterial, diarrea, vómitos, depleción por diuréticos, AINE, inicio iSRAA o iSGLT-2 • Progresión renal acelerada (caída del FG >15 % en un año) • ERC y HTA refractaria • Sospecha estenosis de la arteria renal • Hiper o hipopotasemia (>5,5 mEq/l o <3,5 mEq/l sin recibir diuréticos) • Anemia: hemoglobina <10 g/dl con ERC a pesar de corregir ferropenia • Signos de alarma: hematuria no urológica

AINE: antiinflamatorio no esteroideo. ACR: albúmina/creatinina. ERC: enfermedad renal crónica. FG: filtrado glomerular. HTA: hipertensión arterial. iSGLT-2: inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2. iSRAA: inhibidor del sistema renina-angiotensina

1. Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, de la Cruz JJ, Santamaría R, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. *Nefrología*. 2018;38:606-615. doi: 10.1016/j.nefro.2018.04.004.
2. Llisterri JL, Micó-Pérez RM, Velilla-Zancada S, Rodríguez-Roca GC, Prieto-Díaz MÁ, Martín-Sánchez V, et al. Prevalence of chronic kidney disease and associated factors in the Spanish population attended in primary care: Results of the IBERICAN study. *Med Clin (Barc)*. 2021;156:157-165. doi: 10.1016/j.medcli.2020.03.005.
3. Ortiz A, Sanchez-Niño MD, Crespo-Barrio M, De-Sequera-Ortiz P, Fernández-Giráldez E, García-Maset R, et al. The Spanish Society of Nephrology (SENEFRO) commentary to the Spain GBD 2016 report: Keeping chronic kidney disease out of sight of health authorities will only magnify the problem. *Nefrología (Engl Ed)*. 2019 Jan-Feb;39(1):29-34. doi: 10.1016/j.nefro.2018.09.002.
4. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, de Boer IH. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Feb;24(2):302-8. doi: 10.1681/ASN.2012070718.
5. Szczech LA, Stewart RC, Su HL, DeLoskey RJ, Astor BC, Fox CH, et al. Primary care detection of chronic kidney disease in adults with type-2 diabetes: the ADD-CKD Study (awareness, detection and drug therapy in type 2 diabetes and chronic kidney disease). *PLoS One*. 2014 Nov 26;9(11):e110535. doi: 10.1371/journal.pone.0110535.
6. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:S1-150.
7. García-Maset R, Bover J, Segura de la Morena J, Goicoechea Diezhandino M, Cebollada Del Hoyo J, Escalada San Martín J, et al. Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2022 May-Jun;42(3):233-264. doi: 10.1016/j.nefro.2022.07.003.
8. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int*. 2004 Jun;65(6):2309-20. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00653.x.
9. Thipsawat S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature. *Diab Vasc Dis Res*. 2021 Nov-Dec;18(6):14791641211058856. doi: 10.1177/14791641211058856.
10. Tziomalos K, Athyros VG. Diabetic Nephropathy: New Risk Factors and Improvements in Diagnosis. *Rev Diabet Stud*. 2015 Spring-Summer;12(1-2):110-118. doi: 10.1900/RDS.2015.12.110.
11. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*. 2003 Jan;41:1-12. doi: 10.1053/ajkd.2003.50007.
12. NICE Guidelines. Chronic kidney disease in adults: assessment and management [Internet]. 2014 [consultado 10 Ago 2020]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182>
13. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
14. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov;373:2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
15. Coresh J, Heerspink HJL, Sang Y, Matsushita K, Arnlov J, Astor BC, et al. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Feb;7:115-127. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30313-9.
16. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012 Jan;379:165-180. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60178-5.
17. Ishigami J, Trevisan M, Lund L, Jernberg T, Coresh J, Matsushita KCJ. Acceleration of kidney function decline after incident hospitalization with cardiovascular disease: the Stockholm CREATinine Measurements (SCREAM) Project. *Eur J Heart Fail*. 2020 Oct;22(10):1790-1799. doi: 10.1002/ejhf.1968.
18. Briganti EM, Branley P, Chadban SJ, Shaw JE, McNeil JJ, Welborn TA, et al. Smoking is associated with renal impairment and proteinuria in the normal population: The AusDiab kidney study. *Am J Kidney Dis*. 2002 Oct;40(4):704-712. doi: 10.1053/ajkd.2002.35677.
19. Bundy JD, Bazzano LA, Xie D, Cohan J, Dolata J, Fink JC, et al. Self-reported tobacco, alcohol, and illicit drug use and progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Jul 6;13(7):993-1001. doi: 10.2215/CJN.1121017.
20. Crespo-Salgado JJ, Delgado-Martín JL, Blanco-Iglesias O, Aldecoa-Landesa S. Guía básica de detección del sedentarismo y recomendaciones de actividad física en atención primaria. *Aten Primaria*. 2015;47:175-83.

21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2020;98:S1-115.
22. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, et al. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care.* 2018 Nov;41(11):2275-2280. doi: 10.2337/dc18-1581.
23. Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E, Rubio LF, et al. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2014;34:34-45.
24. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
25. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
26. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
27. Standards of Care in Diabetes* 2023. *Diabetes Care* 2023;46(Suppl. 1): S1-S291. Disponible en: https://diabetesjournals.org/care/issue/46/Supplement_1
28. Górriz JL, Soler MJ, Navarro-González JF, García-Carro C, Puchades MJ, D'Marco L, et al. GLP-1 Receptor Agonists and Diabetic Kidney Disease: A Call of Attention to Nephrologists. *J Clin Med.* 2020 Mar;9(4):947. doi: 10.3390/jcm9040947.
29. Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de Dulaglutida. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2016 [consultado 14 Jun 2021]. Disponible de: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-deposicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamientoterapeutico-de-dulaglutida-trulicity-en-diabetes-mellitustipo-2/>
30. De La Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, De La Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension.* 2011 May;57(5):898-902. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168948.
31. Minutolo R, Gabbai FB, Agarwal R, Chiodini P, Borrelli S, Bellizzi V, et al. Assessment of achieved clinic and ambulatory blood pressure recordings and outcomes during treatment in hypertensive patients with CKD: A multicenter prospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2014 Nov;64(5):744-52. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.06.014.
32. Pugh D, Gallacher PJ, Dhaun N. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs.* 2019 Mar;79(4):365-379. doi: 10.1007/s40265-019-1064-1.
33. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001 Sep;345(12):861-869. doi: 10.1056/NEJMoa011161.
34. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1993 Nov;329(20):1456-62. doi: 10.1056/NEJM199311113292004.
35. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009 Apr;360(14):1395-1407. doi: 10.1056/NEJMoa0810177.
36. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2010 Nov;160(5):785-794.e10. doi: 10.1016/j.ahj.2010.08.012.
37. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
38. Cases A, Egocheaga MI, Tranche S, Pallarés V, Ojeda R, Górriz JL, et al. Anemia en la enfermedad renal crónica: protocolo de estudio, manejo y derivación a Nefrología. *Nefrología.* 2018 Jan-Feb;38(1):8-12. doi: 10.1016/j.nefro.2017.09.004.

MÓDULO

EL PACIENTE CON ENFERMEDAD HEPÁTICA ESTEATÓSICA ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABÓLICA (EHMeT-MASLD)

Dra. Noelia Fontanillas Garmilla

*Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Bezana. Cantabria.
Coordinadora del Grupo de Trabajo de Aparato Digestivo de SEMERGEN*

Dra. Ana Belén García Garrido

*Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud José Barros.
Camargo Interior. Muriedas. Cantabria.
Miembro del Grupo de Trabajo de Aparato Digestivo de SEMERGEN*

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (EHMeT) se origina por el depósito de grasa (ácidos grasos libres, triglicéridos y colesterol) macrovesicular en el citoplasma del hepatocito (esteatosis hepática) y que no se debe a causas secundarias como fármacos, ni consumo significativo de alcohol¹. Estos depósitos de grasa pueden progresar hacia la inflamación (esteatohepatitis), en algunos casos seguirán hacia la fibrosis y hacia la enfermedad hepática crónica avanzada pudiendo llegar a una cirrosis descompensada, hipertensión portal y todas las complicaciones que conlleva (hemorragia por varices, encefalopatía hepática, hepatocarcinoma). La enfermedad no siempre progresa, incluso puede regresar y curarse si no ha llegado a cirrosis. Entre los factores relacionados con la progresión de la enfermedad están las comorbilidades metabólicas, factores genéticos y medioambientales².

Es una enfermedad muy frecuente y aumenta en paralelo a la obesidad, síndrome metabólico, diabetes y se asocia a la falta de actividad física. Es causa de morbilidad y mortalidad. Entre las causas más comunes de mortalidad en los pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico encontramos enfermedades cardiovasculares (43 %), neoplasias malignas (23 %) y complicaciones relacionadas con el hígado (9 %)³.

1.1. Nomenclatura

El término adoptado en 2023 por los expertos (mediante consenso con método Delphi modificado) es enfermedad hepática esteatósica (*Steatotic liver disease –SLD–*), y este término engloba⁴:

- **Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica** (EHMet) (*Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease –MASLD–*).
- Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica y aumento de consumo de alcohol (*MASLD and increase alcohol intake –MetALD–*) que incluye un consumo diario de 20–50 gramos en mujeres y 30–60 gramos en hombres.
- Enfermedad hepática asociada al alcohol (*Alcohol Associated Liver Disease –ALD–*).
- Enfermedad hepática esteatósica de etiología específica (*Specific aetiology SLD*): lesión hepática inducida por fármacos (*Drug-induce Liver Injury –DILI–*), por depósito (hemocromatosis, enfermedad de Wilson), enfermedades monogénicas (hipobetalipoproteinaemia, deficiencia de lipasa ácida lisosomal, errores innatos del metabolismo), miscelánea (hepatitis C, malnutrición, enfermedad celíaca).
- Enfermedad hepática esteatósica criptogénica (*Cryptogenic SLD*).

Los expertos están de acuerdo en incluir 1 de 5 factores de riesgo cardiometabólico (obesidad central, presión arterial alta, niveles altos de azúcar en sangre, triglicéridos séricos altos y colesterol de lipoproteínas de alta densidad sérico bajo), y aquellos que no se asocien con factores de riesgo metabólicos ni causa conocida serán clasificados como enfermedad hepática esteatósica criptogénica.

Con esta nomenclatura se evitan estigmas y términos negativos en la definición de la enfermedad⁵. El grado de concordancia entre la nueva nomenclatura (MASLD) y las anteriores, tanto enfermedad del hígado graso no alcohólico (*Nonalcoholic Fatty Liver Disease –NAFLD–*) como enfermedad metabólica asociada al hígado graso (*Metabolic Associated Fatty Liver Disease –MAFLD–*), es alto, pero hay que informar siempre de los criterios utilizados para poder comparar estudios^{6,7}.

1.2. Prevalencia

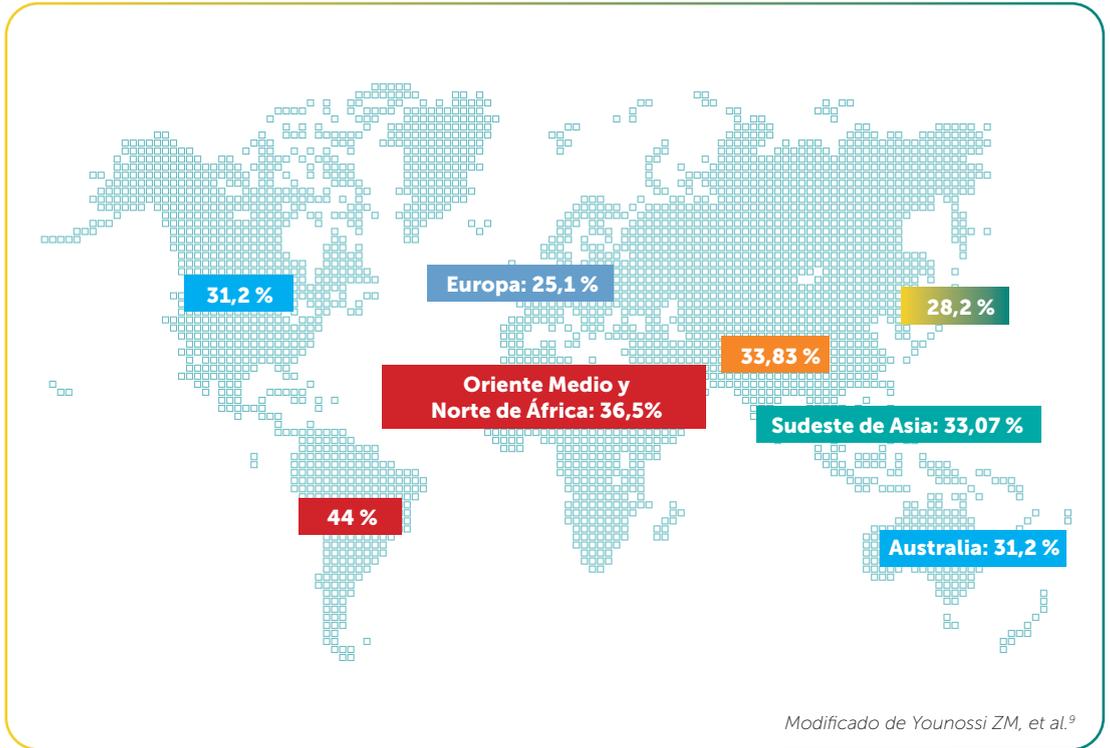
En las últimas décadas ha tenido un crecimiento exponencial y se ha convertido en la enfermedad hepática más prevalente de la historia⁸. Se estima una prevalencia del 25 % en la población general y está aumentando, mientras que la prevalencia de inflamación (esteatohepatitis) es del 12–14 %⁹.

En cuanto a la población infantil, la prevalencia se estima alrededor del 7,6 % y hasta el 34 % en las clínicas de obesidad¹⁰.

Aunque inicialmente se consideró una enfermedad occidental, ahora su presencia es universal. Varía según las diferentes regiones del mundo⁹, siendo más prevalente en América Latina

(44,4 %), Oriente Medio y Norte de África (36,5 %), Sur y Sudeste de Asia (alrededor del 33 %), América del Norte (31 %), siendo del 25 % en Europa Occidental (**figura 1**).

Figura 1. Prevalencia



Afecta a >1600 millones de personas en todo el mundo. Es más frecuente en hombres que en mujeres, y en raza blanca hispánica. La indicación de trasplante hepático por causa de esta enfermedad se ha triplicado en la última década.

La incidencia es de 46,9 casos/1000 habitantes y año y, de nuevo, mayor en hombres que en mujeres¹¹.

La presencia de esta enfermedad está relacionada con el síndrome metabólico, la obesidad y la diabetes, por lo que para su abordaje se necesita una estrategia global¹².

1.3. Comorbilidades

La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica no es solo una enfermedad hepática, sino una enfermedad sistémica y multifactorial, lo que obliga a una visión multidimensional. Es una enfermedad inflamatoria y multiorgánica. Tiene efectos sobre los sistemas cardiovascular, renal, endocrino y riesgo de neoplasias malignas (intra y extrahepáticas)^{13,14}.

Entre las manifestaciones extrahepáticas están:

- **Enfermedad cardiovascular:** es la primera causa de muerte en estos pacientes. Es precursora del desarrollo de los componentes del síndrome metabólico, por lo que está relacionada con un mayor riesgo cardiovascular, independiente de los factores de riesgo del síndrome metabólico¹⁵.

La alteración en el metabolismo de los lípidos, la obesidad central, la adiposidad visceral, la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico, el estado proinflamatorio, el estrés oxidativo y variaciones genéticas participan en el origen y progresión de la enfermedad cardiovascular¹⁶, incluida aterosclerosis carotídea y coronaria.

Se asocia a aterosclerosis (tanto subclínica como clínicamente significativa), a enfermedades valvulares (esclerosis de la válvula aórtica), arritmias (fibrilación auricular), hipertrofia y disfunción ventricular izquierda¹⁴, y a eventos no mortales y mortales. Por ello, la evaluación del riesgo cardiovascular debe ser una prioridad en estos pacientes, mediante el cálculo de la puntuación de riesgo cardiovascular según indican las guías¹⁷.

- **Enfermedad renal crónica:** hay mayor riesgo de desarrollo de enfermedad renal crónica en pacientes con enfermedad hepática esteatósica¹⁸, y es independiente de los factores de riesgo comunes de enfermedad renal crónica como hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 y otros factores de riesgo renal¹⁵. Hay relación con la gravedad de la enfermedad hepática y, si esta mejora, lo hace también la función renal.

- **Endocrinopatías:**

Hipotiroidismo: en la población española¹⁹ no se ha demostrado relación entre el hipotiroidismo y la EHMet. Aunque coexisten, su dependencia no parece ser una relación de causa y efecto²⁰. En ambos se dan: estilo de vida incorrecto y factores relacionados con el síndrome metabólico.

Síndrome de ovario poliquístico: aunque hay estudios que hablan de la relación entre el hiperandrogenismo y enfermedad hepática esteatósica²¹, se necesitan más estudios para comprenderlo y confirmarlo²².

- **Enfermedades inflamatorias inmunomediadas:** hay una tendencia alta de enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica y fibrosis en enfermedades inmunomediadas²³ como la enfermedad inflamatoria intestinal²⁴, la psoriasis, la hidradenitis supurativa, y esto parece independiente de los factores de riesgo metabólicos.
- **Neoplasias malignas:** además del riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma (siendo actualmente la etiología más común la EHMet, que ha superado a la infección crónica

por el virus de hepatitis C), se ha descrito que pueden desarrollar neoplasias extrahepáticas, como los adenomas colorrectales³⁻¹³ (y lesiones precursoras como los pólipos adenomatosos²⁵). La recomendación, por el momento, es seguir los programas de cribado de cáncer de colon poblacionales.

Otras neoplasias que se incrementan son: tumores de tiroides, útero, vejiga, y se sospecha este incremento en otros como: cáncer de mama, pulmón, gástrico, vesícula biliar, renal, próstata, esófago, hematológico, aunque hacen falta estudios con series más largas, que incluyan mayor número de personas y en los que se estudien factores de riesgo asociados y se controlen los factores de confusión²⁶.

- **Otras asociaciones** sugeridas¹⁴: osteopenia, osteoporosis, sarcopenia, apnea obstructiva del sueño, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

1.4. Asociación con diabetes mellitus tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tiene una asociación bidireccional¹⁴ y sinérgica con la EHMet. Ambas comparten elementos comunes para su desarrollo: predisposición genética, resistencia a la insulina, alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas, obesidad, estilos de vida no saludables (sedentarismo, consumo excesivo de azúcares-fructosa, dietas altas en calorías) o disbiosis de la microbiota intestinal²⁷.

La prevalencia²⁸ de DM2 en pacientes con EHMet es del 55–70 %, un 30–40 % evolucionan a esteatohepatitis, el 12–20 % presentarán fibrosis significativa (estadios \geq F2), y un 6 % desarrollan cirrosis²⁹. Se asocia con enfermedad más grave, progresiva y mayor morbimortalidad³⁰. Los pacientes >50 años, con síndrome metabólico, dislipemia aterogénica, fenotipo «hipertrigliceridemia-cintura abdominal aumentada», enfermedades inmunomediadas y diabetes de larga duración (>10 años) tienen mayor riesgo de desarrollar fibrosis³¹.

2. DIAGNÓSTICO EN ATENCIÓN PRIMARIA

Hay que tener en cuenta que la enfermedad hepática suele ser silente e inexpressiva hasta que llega a estadios avanzados en los que ya se llega tarde, de ahí la importancia de detectar la fibrosis, puesto que es el principal factor pronóstico y predictor de hepatopatía severa y de mortalidad.

La consulta de atención primaria es fundamental para prevenir y diagnosticar EHMet^{30,31}. Es a este nivel de atención al que accede la población donde se diagnostican y tratan la mayor parte de comorbilidades asociadas, y sus profesionales deben tener los conocimientos y los medios para detectar a los pacientes en riesgo de desarrollar EHMet (dado que la grasa es

el principal factor predictor de progresión de la fibrosis), y cuáles de estos presentan fibrosis hepática para poder realizar el abordaje y tratamiento adecuados^{31,32}.

Para el diagnóstico en atención primaria disponemos de: anamnesis (incluir si hay consumo o no de alcohol y cuantificarlo), exploración física, historia clínica, analítica (hemograma, bioquímica con perfil hepático, serología de hepatitis, inmunoglobulinas, anticuerpos...), ecografía (tiene limitada utilidad en programas de detección precoz de fibrosis asociada a enfermedades hepáticas prevalentes, ya que la sensibilidad para la detección de cirrosis o fibrosis significativa de la ecografía es subóptima).

La determinación aislada de transaminasas (aspartato aminotransferasa –AST–, alanina aminotransferasa –ALT–) tiene pobre correlación con la intensidad y el riesgo de progresión de la enfermedad, pero sí es útil integrada en los diferentes índices de puntuación de los marcadores indirectos³³.

Los métodos no invasivos pueden ser divididos en dos grandes grupos: los marcadores «biológicos» o séricos y los marcadores «físicos» o radiológicos³⁴.

2.1. Marcadores serológicos indirectos

La mayoría combinan variables clínicas con análisis químicos.

- **Índices séricos de esteatosis hepática** (<https://www.mdapp.co/hepatology/>):

Fatty Liver Index (FLI). Es el más recomendado y evaluado para conocer el grado de esteatosis. Incluye las variables: perímetro abdominal, índice de masa corporal (IMC), niveles plasmáticos de triglicéridos y gamma-glutamil transpeptidasa –GGT–): FLI ≥ 60 indica probabilidad y FLI < 30 excluye el diagnóstico. Tiene buena correlación con la ecografía abdominal.

- **Índices séricos de fibrosis hepática:**

FIB-4 (Fibrosis-4): plaquetas, AST, ALT, edad.

$$\text{FIB-4} = [\text{edad (en años)} \times \text{AST (en UI/l)}] / [\text{recuento de plaquetas (10}^9\text{/l)} \times \sqrt{\text{ALT (UI/l)}}]$$

- » Riesgo bajo: $< 1,3$.
- » Riesgo intermedio: $> 1,3 - < 3,25$.
- » Riesgo alto: $> 3,25$.

NFS (NFLD Fibrosis Score): glucosa, plaquetas, AST, ALT, albúmina, edad, IMC.

- » Riesgo bajo: $< -1,455$.
- » Riesgo intermedio: $> -1,455 - < 0,676$.
- » Riesgo alto: $> 0,676$.

HFS (Hepamet Fibrosis Score): edad, sexo, glucosa, insulina, HOMA-IR (<1,96 no resistencia a la insulina, >3 resistencia a la insulina), AST, albúmina, plaquetas.

- » Riesgo bajo: <0,12.
- » Riesgo intermedio: >0,12-0,47.
- » Riesgo alto: >0,47.

Cualquiera de las pruebas tiene limitaciones (FIB-4 sobreestima la fibrosis en >65 años, NFS sobrestima en IMC >30), por lo que se recomienda la combinación de, al menos, dos de ellas³¹. Ante la duda en los resultados lo recomendado es repetir las pruebas.

- **Biomarcadores serológicos patentados:** ELF[®] test (*enhanced liver fibrosis*) para detectar fibrosis avanzada (ELF <7,7 descarta fibrosis avanzada) y OwnLiver[®] test para detectar fibrosis significativa. No disponibles en todos los niveles.

2.2. Marcadores radiológicos: elastografía

La elastografía transitoria controlada por vibración es una prueba no invasiva que sirve para detectar fibrosis (midiendo la rigidez hepática) y esteatosis (se han incorporado sistemas para su evaluación no invasiva). Consiste en una sonda que emite ultrasonidos y hace de emisora y receptora. Es una técnica incruenta e indolora y coste-efectiva³⁵. El método elastográfico más utilizado es FibroScan[®]. La disponibilidad en atención primaria es muy limitada, por el momento.

Rango de valores³⁶:

Esteatosis (CAP: controlled attenuation parameter): normal <250 dB/m (decibelios/metro).

- » >274: S1 (esteatosis leve).
- » >290: S2 (moderada).
- » >302: S3 (severa).

Fibrosis (LSM: liver stiffness measurement): normal <5 kPa (kilopascales).

- » 7–8,1: F1 (fibrosis leve).
- » 8,2–9,6: F2 (moderada).
- » 9,7–13,5: F3 (avanzada).
- » ≥13,6: F4 (cirrosis).

>8,2 fibrosis significativa

Estos métodos no invasivos han conseguido disminuir mucho la realización de biopsias hepáticas, un método invasivo, costoso, y no exento de morbimortalidad y fallos de muestreo.

3. TRATAMIENTO

A pesar de que la EHMt es una enfermedad hepática muy prevalente, actualmente no se ha aprobado ninguna intervención farmacológica específica para su tratamiento, parte debido a la complejidad de la patogénesis de la enfermedad³⁹.

Se han producido avances y hay múltiples ensayos clínicos en curso con una amplia gama de moléculas y diferentes mecanismos de acción⁴⁰. Actualmente existen ensayos con los análogos del factor de crecimiento de fibroblastos, agonistas del receptor β de la hormona tiroidea, agonistas del receptor δ activado por proliferación de peroxisomas, tirzepatida, ácido obeticolico o tropifexor³⁹. Existen incluso estudios sobre la influencia de la microbiota y el beneficio de los prebióticos, probióticos o los trasplantes de microbiota intestinal en los pacientes con EHMt³⁹.

Debido a su patogénesis, sería difícil tratar la enfermedad utilizando una sola terapia, la combinación es el foco del desarrollo del futuro tratamiento⁴¹.

Las estrategias de tratamiento actuales se centran en:

- La patogenia del EHMt, que aunque es compleja, existen tratamientos que pueden mejorar el daño metabólico, inflamación y fibrosis^{41,42}.
- Optimizar el tratamiento farmacológico de las comorbilidades y promover la pérdida de peso^{40,42}.

En esta revisión nos centraremos en el abordaje y los tratamientos no farmacológicos y farmacológicos beneficiosos para esta enfermedad que podemos realizar desde atención primaria.

3.1. Cambios en el estilo de vida

Los cambios en el estilo de vida encaminados a hacer ejercicio y disminuir peso, está demostrado que mejoran la enfermedad del hígado graso y se consideran el pilar fundamental de la enfermedad⁴²⁻⁴⁴.

La reducción de peso entre un 5–10 % ha mostrado efectos beneficiosos^{43,45} y superior al 10 % reduce la gravedad de fibrosis³⁹. Se recomienda en pacientes obesos, pero también en personas delgadas (3–5 % de reducción)⁴⁶.

Algunas recomendaciones que han demostrado beneficio en la EHMt son:

- Ingesta de 1200 a 1500 kcal/día o una reducción de 500 a 1000 kcal/día junto con una dieta mediterránea^{41,43}.
- Reducir el consumo de alcohol, grasas y alimentos o bebidas ricas en fructosa³⁸.
- Se recomienda el consumo regular de café, un consumo regular de dos tazas al día se ha asociado con menor riesgo de fibrosis⁴⁷.
- Algunos autores han sugerido que la dieta cetogénica es beneficiosa para el paciente con EHMt, ya que mejora la resistencia a la insulina hepática y la función redox celular^{39,48}. Se han probado otras dietas como la dieta de ayuno intermitente, dieta de ayuno alternativa o dieta rica en proteínas sin resultados concluyentes³⁸.
- Actualmente la dieta mediterránea se recomienda por las sociedades más importantes como la dieta ideal^{30,38,49}.
- Se sugiere ejercicio regular con una actividad física de 150 minutos a la semana de intensidad moderada o 75–150 minutos por semana de ejercicio aeróbico más intenso. Tanto los ejercicios aeróbicos como los de resistencia reducen el contenido de grasa hepática, siendo importante la intensidad^{41,50}.

3.2. Cirugía bariátrica y técnicas endoscópicas

La pérdida de peso mantenida con los cambios de estilo de vida sólo se puede conseguir en un porcentaje de pacientes. La cirugía bariátrica estaría indicada en aquellos pacientes que no hayan conseguido bajar de peso, con un IMC mayor de 40 o mayor de 35 con comorbilidades, entre ellas los pacientes con EHMt³⁸.

La cirugía bariátrica proporciona una pérdida de peso sostenida y, por tanto, mejora aquellas enfermedades relacionadas con la obesidad, como la hipertensión, diabetes, dislipemia, apnea obstructiva del sueño y la EHMt⁵¹. En esta última se asoció con una menor progresión de fibrosis a cirrosis⁵².

De hecho, en la Cumbre de Cirugía de la Diabetes celebrada en Roma en 2007, se sugirió utilizar el término cirugía metabólica en lugar de cirugía de la obesidad o bariátrica para enfatizar la mejoría de estas comorbilidades³⁸.

Los tratamientos endoscópicos bariátricos se introdujeron como técnicas menos invasivas y estarían indicados en aquellos pacientes con un IMC entre 30–40 kg/m² ⁴⁰ que no pueden lograr un peso adecuado, no aceptan o no está indicada la cirugía bariátrica³⁸.

3.3. Tratamiento farmacológico

Agonistas del receptor de péptido similar al glucagón 1 (arGLP-1)

- Aún no han sido aprobados para el tratamiento de los pacientes solo con EHMet, sin embargo, arrojan muy buenos resultados en pacientes con prediabetes o diabetes y EHMet³⁹.
- Además de reducir los niveles de glucosa en sangre y el peso corporal, a nivel hepático reducen el contenido de grasa, aumentan la sensibilidad a la insulina hepática, disminuyen la producción de glucosa, el estrés oxidativo o la lipogénesis. Esto hace que mejoren los marcadores bioquímicos, clínicos e histológicos de la esteatosis, inflamación y fibrosis en pacientes con EHMet^{53,54}.
- Los fármacos que mejores resultados han dado son la liraglutida 3 mg/día y semaglutida 2,4 mg/semana, siendo esta última la de mayor evidencia^{2,30,53,54}.
- Tienen un buen perfil de seguridad y los principales efectos adversos son digestivos, sobre todo náuseas y vómitos. Se necesitan más estudios para determinar su seguridad y eficacia a largo plazo^{30,39,53}.

Pioglitazona

- La pioglitazona mejora la esteatohepatitis y, en menor medida, la fibrosis, tanto en pacientes con o sin diabetes^{39,55,56}.
- Se puede considerar la administración de 30 mg de pioglitazona al día, aunque hay que tener en cuenta los efectos adversos como el aumento de peso, riesgo de fracturas o insuficiencia cardíaca^{46,56}.

Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2)

- El uso de iSGLT-2 puede mejorar la esteatosis y fibrosis hepática en los pacientes con DM2 y EHMet, además del beneficio cardiovascular y en la insuficiencia renal crónica^{57,58}.
- Pueden ser un tratamiento alternativo cuando existen contraindicaciones para el uso de pioglitazona o arGLP-1⁵⁸.
- Se están realizando ensayos clínicos para evaluar la eficacia y efectividad de la empagliflozina y dapagliflozina en pacientes con EHMet³⁹.

En conclusión, en pacientes con diabetes y EHMt, se puede considerar la pioglitazona o los arGLP-1 como primera opción⁵⁹. Los iSGLT-2 son una alternativa^{57,58}. La metformina, insulina, inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 o acarbosa no han demostrado eficacia en el paciente con EHMt^{2,30}.

Vitamina E

La vitamina E induce un beneficio histológico hepático en adultos con EHMt sin diabetes a dosis de 400–800 u/día⁶⁰, pero todavía no hay evidencia para recomendarla en personas con diabetes o fibrosis^{30,38}. Además, hay que tener en cuenta los efectos adversos a nivel hemorrágico y en pacientes con riesgo cardiovascular alto².

Estatinas

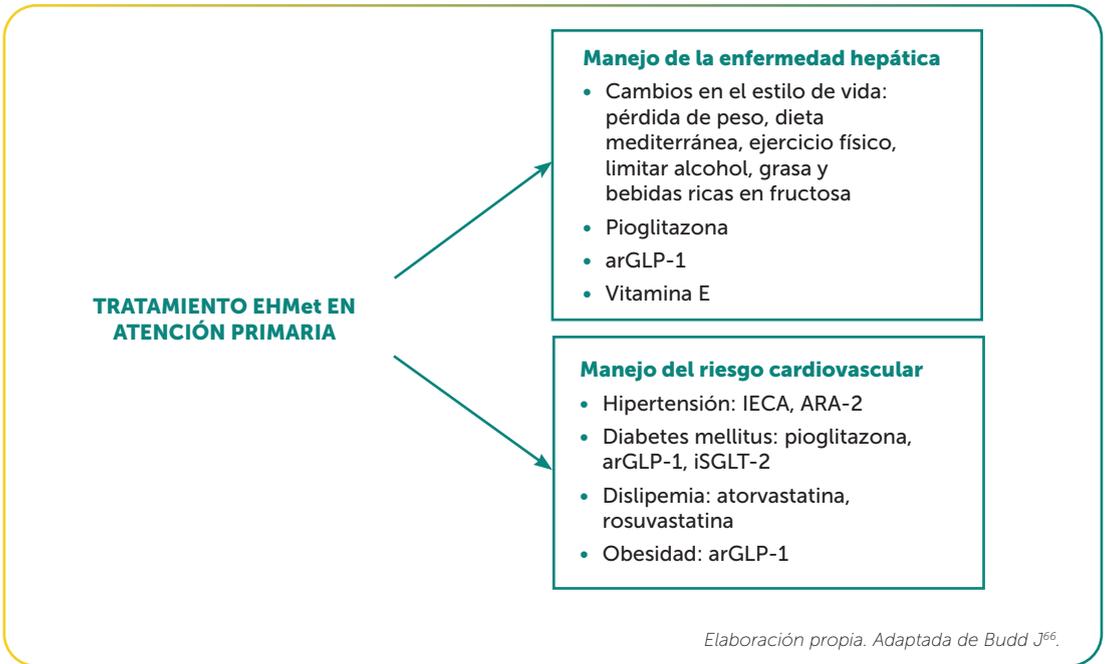
- Deben usarse para tratar la dislipemia en pacientes con EHMt, no en caso de cirrosis⁶¹.
- Han sido infrutilizadas debido a la preocupación de daño hepático inducido por fármacos, aunque son seguras y recomendadas para la prevención primaria y secundaria de enfermedad cardiovascular^{2,61} con reducción de la mortalidad de estas enfermedades y de cáncer hepático, así como disminuir las concentraciones de transaminasas, el grado de esteatosis evaluado radiológicamente, el grado histológico de inflamación y en algunos casos la mejoría de fibrosis^{60,62,63}.
- Las estatinas que mayor evidencia presentan en estos pacientes es atorvastatina y rosuvastatina^{60,62,63}. La asociación de estas con ezetimiba también parece beneficiosa^{60,62,63}.

Antihipertensivos

- Parece que la inhibición del sistema renina-angiotensina ejerce un efecto favorable sobre la inflamación, esteatosis y fibrosis hepática⁶⁴.
- Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-2) presentan adicionalmente un efecto beneficioso a nivel de la histología hepática. El losartán ha mostrado capacidad de reducir la fibrosis hepática, y el telmisartán, además, es capaz de reducir la esteatosis^{64,65}.

Trasplante hepático

- El trasplante hepático puede plantearse en caso de progresión de la cirrosis o aparición de carcinoma hepatocelular^{39,41}.

Figura 3. Tratamiento del paciente con EHMet en atención primaria

ARA-2: bloqueadores del receptor de angiotensina II. arGLP-1: agonistas del receptor de péptido similar al glucagón 1. EHMet: enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. iSGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

4. DERIVACIÓN

Es fundamental el papel del médico de familia en la detección de pacientes con EHMet. Derivaremos a hepatología a aquellos pacientes con riesgo indeterminado o alto:

- FIB-4 $\geq 1,3$.
- LSM ≥ 8 .
- ELF $\geq 7,7$.

Realizaremos el seguimiento y abordaje terapéutico en atención primaria en todos aquellos pacientes con riesgo bajo:

- FIB-4 $< 1,3$.
- LSM < 8 .
- ELF $< 7,7$.

(ver figura 2)^{30,31,37,38}

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
2. Powell EE, Wong VW-S, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *The Lancet*. 2021;397(10290):2212-24.
3. Vanni E, Marengo A, Mezzabotta L, Bugianesi E. Systemic Complications of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: When the Liver Is Not an Innocent Bystander. *Seminars in Liver Disease*. 2015;35(03):236-49.
4. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol*. 2023;79(6):1542-56.
5. Iruzubieta P, Santos-Laso A, Arias-Loste MT, Calleja JL, Crespo J. Evaluation of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) terminology in different clinical settings. *Journal of Hepatology [Internet]*. octubre de 2023; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2023.10.026>
6. Valenti L, Aghemo A, Forner A, Petta S, Romeo S, Nahon P. Measuring the impact of the updated Steatotic liver disease nomenclature and definition. *Liver International*. 2023;43(11):2340-2.
7. Song SJ, Lai JC-T, Wong GL-H, Wong VW-S, Yip TC-F. Can we use old NAFLD data under the new MASLD definition? *J Hepatol*. 2024;80(2):e54-6.
8. Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation*. 2019;103(1):22-7.
9. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335-47.
10. Anderson EL, Howe LD, Jones HE, Higgins JPT, Lawlor DA, Fraser A. The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2015;10(10): e0140908-e0140908.
11. Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(9):851-61.
12. Allen AM, Lazarus JV, Younossi ZM. Healthcare and socioeconomic costs of NAFLD: A global framework to navigate the uncertainties. *J Hepatol*. 2023;79(1):209-17.
13. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*. 2017;66(6):1138-53.
14. Ballestri S, Mantovani A, Nascimbeni F, Lugari S, Lonardo A. Extra-hepatic manifestations and complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Future Med Chem*. 2019;11(16):2171-92.
15. Li AA, Ahmed A, Kim D. Extrahepatic Manifestations of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gut and Liver*. 2020;14(2):168-78.
16. Velarde-Ruiz Velasco JA, García-Jiménez ES, García-Zermeño KR, Morel-Cerda EC, Aldana-Ledesma JM, Castro-Narro GE, et al. Complicaciones extrahepáticas de la enfermedad por hígado graso no alcohólico: impacto más allá del hígado. *Revista de Gastroenterología de México*. 2019;84(4):472-81.
17. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337.
18. Sinn DH, Kang D, Jang HR, Gu S, Cho SJ, Paik SW, et al. Development of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A cohort study. *J Hepatol*. 2017;67(6):1274-80.
19. Martínez Escudé A, Pera G, Arteaga I, Expósito C, Rodríguez L, Torán P, et al. Relación entre el hipotiroidismo y el hígado graso no alcohólico en una población española. *Medicina Clínica*. 2020;154(1):1-6.
20. Janota B, Szczepańska E, Adamek B, Janczewska E. Hypothyroidism and non-alcoholic fatty liver disease: A coincidence or a causal relationship? *World J Hepatol*. 2023;15(5):641-8.
21. Hong S-H, Sung Y-A, Hong YS, Song DK, Jung H, Jeong K, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *Scientific Reports*. 2023;13(1):13397.
22. Kara O, Arsoy HA, Keskin M. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and hyperandrogenemia in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Clin Exp Pediatr*. 2023;66(9):395-402.
23. Alonso-Peña M, Del Barrio M, Peleteiro-Vigil A, Jimenez-Gonzalez C, Santos-Laso A, Arias-Loste MT, et al. Innovative Therapeutic Approaches in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: When Knowing Your Patient Is Key. *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):10718.
24. Rodríguez-Duque JC, Calleja JL, Iruzubieta P, Hernández-Conde M, Rivas-Rivas C, Vera MI, et al. Increased risk of MAFLD and Liver Fibrosis in Inflammatory Bowel Disease Independent of Classic Metabolic Risk Factors. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(2):406-414.e7.

25. Yang Y, Teng Y, Shi J, Xu J, Bao J, Zhang X, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with colorectal adenomatous polyps and non-adenomatous polyps: a cross-sectional study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2023;35(12):1389-93.
26. Yi M, Peng W, Feng X, Teng F, Tang Y, Kong Q, et al. Extrahepatic morbidities and mortality of NAFLD : an umbrella review of meta-analyses. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;56(7):1119-30.
27. Saponaro C, Gaggini M, Gastaldelli A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes: Common Pathophysiologic Mechanisms. *Current Diabetes Reports.* 2015;15(6):34.
28. Stefan N, Cusi K. A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2022;10(4):284-96.
29. Ajmera V, Cepin S, Tesfai K, Hofflich H, Cadman K, Lopez S, et al. A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in people with type 2 diabetes. *J Hepatol.* 2023;78(3):471-8.
30. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings. *Endocrine Practice.* 2022;28(5):528-62.
31. Genua I, Iruzubieta P, Rodríguez-Duque JC, Pérez A, Crespo J. NAFLD and type 2 diabetes: A practical guide for the joint management. *Gastroenterología y Hepatología.* 2023;46(10):815-25.
32. Romero-Gómez M, Aller R, Ampuero J, Fernández Rodríguez C, Augustín S, Latorre R, et al. Consenso AEEH «Consenso sobre métodos de detección y derivación de enfermedades hepáticas prevalentes ocultas». *Gastroenterología y Hepatología.* 2023; 46(3):236-47.
33. Caballería L, Torán P. Epidemia de esteatosis hepática: un análisis desde la atención primaria. *Atención Primaria.* 2019;51(9):525-6.
34. Guerra-Ruiz AR, Casals G, Iruzubieta P, Lalana M, Leis A, López RM, et al. Valoración bioquímica en la enfermedad hepática grasa asociada a la disfunción metabólica. *Avances en Medicina de Laboratorio.* 2021;2(2):209-19.
35. Caballería L, Expósito C, Torán P. FibroScan®. FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria. 2020;27(7):340-4.
36. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D, et al. Precisión del parámetro de atenuación controlado por FibroScan y la medición de la rigidez hepática en la evaluación de la esteatosis y la fibrosis en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Gastroenterología.* 2019;156(6):1717-30.
37. Schattenberg JM, Allen AM, Jarvis H, Zelber-Sagi S, Cusi K, Dillon JF, et al. Un enfoque de múltiples partes interesadas para las innovaciones en la atención de NAFLD. *Medicina de las Comunicaciones.* 2023;3(1):1.
38. Yilmaz Y, Zeybel M, Adali G, Cosar AM, Serteser E, Gokcan H, et al. TAsL practice guidance on the clinical assessment and management of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Forum* 2023;4(Suppl 1):1-32.
39. Petagine L, Zariwala MG, Patel VB. Non-alcoholic fatty liver disease: Immunological mechanisms and current treatments. *World J Gastroenterol* 2023;29(32):4831-50.
40. Attia SL, Softic S, Mouzaki M. Evolving role for pharmacotherapy in NAFLD/ NASH. *Clin Transl Sci.* 2021;14:11-9.
41. Lee KC, Wu PS, Lin HC. Pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis and its fibrosis. *Clin Mol Hepatol.* 2023;29(1):77-98.
42. Lazarus JV, Mark HE, Anstee QM, Arab JP, Batterham RL, Castera L, et al; NAFLD Consensus Consortium. Advancing the global public health agenda for NAFLD: a consensus statement. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;19(1):60-78.
43. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol.* 2017;67(4):829-46.
44. Chan WK, Chuah KH, Rajaram RB, Lim LL, Ratnasingam J, Vethakkan SR. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. *J Obes Metab Syndr.* 2023;32(3):197-213.
45. Younossi ZM, Corey KE, Lim JK. AGA clinical practice update on lifestyle modification using diet and exercise to achieve weight loss in the management of nonalcoholic fatty liver disease: expert review. *Gastroenterology.* 2021;160:912-8.
46. Long MT, Nouredin M, Lim JK. AGA Clinical Practice Update: Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Individuals: Expert Review. *Gastroenterology.* 2022;163(3): 764-77.
47. Yesil A, Yilmaz Y. Review article: coffee consumption, the metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:1038-44.
48. Watanabe M, Tozzi R, Risi R, Tuccinardi D, Mariani S, Basciani S, et al. Beneficial effects of the ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of the literature. *Obes Rev.* 2020;21:e13024.

49. Mascaró CM, Bouzas C, Tur JA. Association between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Mediterranean Lifestyle: A Systematic Review. *Nutrients* 2021;14.
50. Eslam M, Sarin SK, Wong VW, Fan JG, Kawaguchi T, Ahn SH, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatology* 2020;74:889-919.
51. O'Brien PE, Hindle A, Brennan L, Skinner S, Burton P, Smith A, et al. Long-term outcomes after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis of weight loss at 10 or more years for all bariatric procedures and a single-centre review of 20-year outcomes after adjustable gastric banding. *Obes Surg*. 2019;29:3-14.
52. Zhou H, Luo P, Li P, Wang G, Yi X, Fu Z, et al. Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Obes Surg*. 2022;32:1872-83.
53. Patel Chavez C, Cusi K, Kadiyala S. The Emerging Role of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists for the Management of NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(1):29-38.
54. Lee HA, Kim HY. Therapeutic Mechanisms and Clinical Effects of Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9324.
55. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016;165(5):305-15.
56. Bril F, Kalavalapalli S, Lomonaco R, Cusi K. Pioglitazone discontinuation in patients with nonalcoholic steatohepatitis is associated with disease recurrence. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(4):1112-6.
57. Wei Q, Xu X, Guo L, Li J, Li L. Efecto de los inhibidores de SGLT2 en la diabetes mellitus tipo 2 con enfermedad del hígado graso no alcohólico: un metanálisis de ensayos controlados aleatorios. *Endocrinol*. 2021;12:256.
58. Ong Lopez AMC, Pajimna JAT. Efficacy of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on hepatic fibrosis and steatosis in non-alcoholic fatty liver disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2024;14(1):2122.
59. Clark JM, Cryer DRH, Morton M, Shubrook JH. Nonalcoholic fatty liver disease from a primary care perspective. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(6):1421-33.
60. Brea Á, Pintó X, Ascaso JF, Blasco M, Díaz Á, González-Santos P, et al; Grupo de trabajo sobre Dislipemia Aterogénica, Sociedad Española de Arteriosclerosis. Nonalcoholic fatty liver disease, association with cardiovascular disease and treatment (II). The treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Investig Arterioscler*. 2017;29(4):185-200.
61. Khoo S, Wong VW, Goh GB, Fan J, Chan WK, Seto WK, Chow WC. Suboptimal treatment of dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(2):320-5.
62. Chan WK, Chuah KH, Rajaram RB, Lim LL, Ratnasingam J, Vethakkan SR. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. *J Obes Metab Syndr*. 2023;32(3):197-213.
63. Fatima K, Moeed A, Waqar E, Atif AR, Kamran A, Rizvi H, et al. Efficacy of statins in treatment and development of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022;46(4):101816.
64. Sun DQ, Targher G, Byrne CD, Wheeler DC, Wong VW, Fan JG, et al. An international Delphi consensus statement on metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and risk of chronic kidney disease. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2023;12(3):386-403.
65. Hirata T, Tomita K, Kawai T, Yokoyama H, Shimada A, Kikuchi M, et al. Efecto de telmisartán o losartán para el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico: ensayo de protección del hígado graso mediante el estudio de telmisartán o losartán (FANTASY). *Int J Endocrinol* 2013;587140.
66. Budd J, Cusi K. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: What Does the Primary Care Physician Need to Know? *Am J Med*. 2020;133(5):536-43.

JAR2140.042024

Esta edición cuenta con la colaboración de:



La alianza no ha participado en la creación ni desarrollo de estas recomendaciones