



GUIAS EUROPEAS 2021 DE PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DIABETES MELLITUS

Las nuevas Guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para la prevención de enfermedad cardiovascular (ECV) en la práctica clínica¹, recomienda como primer punto en pacientes con diabetes mellitus (DM), estratificar el riesgo de los mismos. Se establecen las categorías de riesgo intermedio, alto y muy alto, de acuerdo con el tiempo de diagnóstico de la DM, existencia de otros factores de riesgo, ausencia o presencia de enfermedad aterosclerótica cardiovascular (EACV) y/o daño a órgano blanco (tabla 1).

Pacientes con diabetes tipo 2 y riesgo cardiovascular asociado.

Pacientes con DM tipo 2	Subgrupo	Categoría de riesgo
Pacientes con DM tipo 1 > 40 años, también deben ser clasificados con estos criterios	DM bien controlada de corta duración (ej. <10 años), sin evidencia de DOB y sin factores de riesgo adicionales de EACV.	Moderado
	DM sin EACV y / o daño severo de órgano blanco, y sin cumplir los criterios de riesgo moderado.	Alto
	DM con EACV +/- DOB severo: TFGe < 45 TFGe 45-59 + micro albuminuria (rAC 30-300 mg/gr) TFGe Proteinuria (> 300 mg/gr) Presencia de enfermedad micro vascular al menos en tres sitios diferentes (ej. Micro albuminuria + retinopatía+ neuropatía)	Muy alto

Tabla 1. Pacientes con diabetes tipo 2 y riesgo cardiovascular asociado. DOB: daño en órganos blanco, EACV: enfermedad aterosclerótica cardiovascular, TFGe: tasa de filtración glomerular estimada, rAC: radio albumina creatinina,

Los objetivos meta en el manejo y control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en personas con DM, se basan en lo estipulado respectivamente en las guías recientes de la ESC para el manejo de hipertensión arterial², dislipidemia³, y diabetes mellitus⁴ respectivamente (Paso 1), la prevención de ASCVD es fundamental. Las nuevas Guías 2021¹, introducen una nueva estrategia para la intensificación gradual en el tratamiento de los FRCV a fin de lograr estos objetivos (Paso 2). Estas nuevas recomendaciones, toman en cuenta la estratificación de riesgo, existencia de modificadores de riesgo, trastornos concomitantes, así como el beneficio de implementar tratamientos innovadores, tomando en cuenta las preferencias del paciente Tabla 2.

Objetivos de tratamiento para diferentes categorías de pacientes

Categoría del paciente	Objetivos de prevención (Paso 1)	Metas de prevención intensificadas / adicionales (Paso 2)
DM bien controlada de corta duración (ej. <10 años), sin evidencia de DOB y sin factores de riesgo adicionales de EACV.	<ul style="list-style-type: none"> Cesación de tabaco y optimización de estilos de vida 	
DM sin EACV y/o daño severo de órgano blanco	<ul style="list-style-type: none"> Cesación de tabaco y optimización de estilos de vida PAS <140 y < 130 mmHg si es tolerado. C-LDL <2.6 mmol/L (100 mg/dL) HbA1c <53 mmol/mol (7.0%) 	<ul style="list-style-type: none"> TAS <130 mmHg si es tolerado C-LDL <1.8 mmol/L (70 mg/dL) y reducción >50% Inhibidor SGLT2 o antagonistas GLP1
DM con EACV y/o daño severo de órgano blanco	<ul style="list-style-type: none"> Cesación de tabaco y optimización de estilos de vida PAS <140 y < 130 mmHg si es tolerado C-LDL <1.8 mmol/L (70 mg/dL) HbA1c <64 mmol/mol (8.0%) Inhibidores SGLT2 o antagonistas GLP1 ECV: terapia antiplaquetaria 	<ul style="list-style-type: none"> PAS <130 mmHg si es tolerado C-LDL <1.4 mmol/L (55 mg/dL) y reducción ≥ 50% Inhibidor de SGLT2 o antagonistas GLP1 si aún no lo está tomando Considerar: terapia antiplaquetaria dual, colchicina, EPA
Pacientes con EACV establecida	<ul style="list-style-type: none"> Cesación de tabaco y optimización de estilos de vida PAS <140 y < 130 mmHg si es tolerado Terapia intensiva de reducción de lípidos por vía oral dirigida a reducción de C-LDL ≥ 50% y C-LDL <1.8 mmol / L (70 mg / dL) Terapia antiplaquetaria 	<ul style="list-style-type: none"> PAS <130 mmHg si es tolerado C-LDL < 1.4 mmol/L (55 mg/dL) Considerar: terapia antiplaquetaria dual, colchicina, EPA

Tabla 2. Objetivos de tratamiento para diferentes categorías de pacientes. DM: diabetes mellitus, EACV: enfermedad aterosclerótica cardiovascular, DOB: daño a órgano blanco, PAS: presión arterial sistólica, C-LDL: colesterol baja densidad, HbA1c: hemoglobina glicosada, ECV: enfermedad cardiovascular, EPA: ácido eicosapentaenoico

Manejo de estilos de vida saludables. Los cambios en el estilo de vida que incluyen dejar de fumar, reducción o mantenimiento del peso corporal, una dieta baja en grasas saturadas, alta en fibra, actividad física aeróbica y entrenamiento de fuerza, son recomendaciones clase I con un nivel de evidencia A¹. La implementación de dietas bajas en calorías con pérdida promedio de 10 kg conduce a la remisión de DM tipo 2 en alrededor del 46% de casos al año y 36% a los 2 años⁵. Las intervención reduce el riesgo futuro de ECV microvascular y macrovascular, así como la mortalidad a largo plazo.

Manejo de la dislipidemia. El objetivo en el manejo y control de los lípidos en el paciente con DM, continúa siendo la disminución intensiva del colesterol de baja densidad (por su sigla en inglés C-LDL), lo cual se asocia consistentemente con disminución del riesgo de ECV. Existen nuevas recomendaciones basadas en un enfoque gradual dependiente del riesgo. Para el manejo farmacológico de los lípidos se recomienda de primera instancia con

estatinas, y en aquellos que no alcanzan objetivos metas continuar agregando ezetimiba y/o inhibidores de PCSK9 (iPCSK9)^{1,3} Tabla 3.

Recomendaciones para control de dislipidemia en diabetes mellitus.

RECOMENDACIÓN	CLASE	NIVEL
En pacientes con DM2 y RCV muy alto (EACV establecida y/o DOB severo) se recomienda disminución intensiva de C-LDL, con con objetivo en la reducción de C-LDL basal \geq 50% y niveles de C-LDL de $<$ 1.4 mmol/L (55 mg/dL).	I	A
En pacientes con DM tipo 2, $>$ 40 años, con RCV alto se recomienda terapia hipolipemiente, con objetivo en la reducción de C-LDL basal \geq 50% y niveles de C-LDL de $<$ 1.8 mmol/L (70 mg/dL).	I	A
Se puede considerar la terapia con estatinas en personas \leq 40 años con DM tipo 1 o tipo 2, con evidencia de DOB y/o nivel de C-LDL $>$ 2.6 mmol/L (100 mg/dL), siempre que el embarazo no este planeado.	Iib	C
Si no se alcanza la meta de C-LDL con la máxima dosis tolerada de estatina, la combinación con ezetimiba debe se considerada.	I	B
Para la prevención primaria de pacientes con RCV alto/sin HF, si no se alcanza el objetivo meta de C-LDL con la máxima dosis tolerada de estatina+ezetimiba, la terapia combinada con iPCSK9 debe ser considerada.	Iib	C
Para la prevención secundaria de pacientes con RCV alto/sin HF, si no se alcanza el objetivo meta de C-LDL con la máxima dosis tolerada de estatina+ezetimiba, la terapia combinada con iPCSK9 debe ser considerada.	I	A

Tabla 3. Recomendaciones para el tratamiento de la dislipidemia en pacientes con diabetes mellitus. DM: diabetes mellitus, EACV: enfermedad aterosclerótica cardiovascular, DOB: daño a órgano blanco, C-LDL: colesterol baja densidad, HF: hipercolesterolemia familiar.

Para el manejo de la hipertrigliceridemia (triglicéridos $>$ 2.3 mmol/L [200 mg/dL]), el uso de estatinas continúa siendo el tratamiento de primera línea (clase I con un nivel de evidencia A). En pacientes con estatinas que alcanzan el objetivo de C-LDL, con triglicéridos $>$ 2.3 mmol / L (200 mg / dL), el uso de fenofibrato o bezafibrato puede considerarse (clase Iib con un nivel de evidencia B). En pacientes con triglicéridos $>$ 1.5 mmol / L (135 mg / dL) a pesar del tratamiento con estatinas y medidas de estilo de vida, los ácidos ecosapentaenoico (EPA) 4 gr/día puede considerarse en combinación con una estatina (clase Iib con un nivel de evidencia B)¹.

Control glucémico. El estudio UKPDS⁶, estableció la importancia de la reducción intensiva en los niveles séricos de glucosa para la reducción del riesgo de ECV en DM, apoyando el uso de metformina, que continúa siendo el primer agente de elección para el manejo farmacológico de los pacientes con DM. Inicialmente se postuló la reducción intensiva de la glucemia para la prevención de EACV, sin embargo, resultados de los estudios ACCORD⁷ (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) y VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*),⁸ revelaron incrementos inesperados en el total de muertes y secundarias a ASCVD. Estos resultados, generaron inquietud sobre el control estricto de la glucosa, particularmente en personas mayores con DM y en aquellos con ASCVD existente. Actualmente se recomienda alcanzar los objetivos de la glicemia en base a la determinación de HbA1c, los cuales deben personalizarse según las características individuales y preferencias del paciente. Ensayos recientes han mostrado la efectividad de dos clases de fármacos, los inhibidores de SGLT2 (iSGLT2) y antagonistas de receptores de GLP-1 (aGLP-1) sobre la aparición de eventos cardiovasculares (ECV) independientemente del control glucémico. Ensayos clínicos han demostrado los beneficios cardiovasculares (CV) de empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina. Se evidenció reducción de ECV mayores en un 14%, el efecto fue

significativamente mayor (-24%) en la reducciones de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (IC) y muerte por ECV, así como en la reducción de los desenlaces renales (-44%). Los resultados sugieren, que los beneficios iSGLT2 puede relacionarse más con efectos hemodinámicos cardiorrenales (efecto de clase), que con la disminución en la progresión de la aterosclerosis.⁹⁻¹¹ Los aGLP-1 han demostrado reducir ECV mayores, la muerte de origen CV y la mortalidad por todas las causas (-12%), con reducción de IM y accidente cerebrovascular (ACV) del -9% y -16% respectivamente.¹² Las recomendaciones actuales sugieren, que las personas con DM tipo 2, ECV, IC y/o enfermedad renal crónica (ERC), deben ser tratadas con un iSGLT2 o aGLP-1, independiente de la terapia de base, el control glucémico y/o los objetivos del tratamiento.¹³ La Guía actual recomienda que la metformina debe considerarse, pero no es un tratamiento de primera línea obligatorio en pacientes con EACV o evidencia de daño a órgano blanco (DOB). El inicio de metformina en estos pacientes no debe renunciar ni retrasar el inicio de los iSGLT2 o de los a-GLP-1¹ Tabla 4.

Recomendaciones para control de la glicemia en diabetes mellitus.

RECOMENDACIÓN	CLASE	NIVEL
Se recomienda un objetivo de HbA1c <7,0% (53 mmol / mol), en la mayoría de los adultos con DM tipo 1 o tipo 2, para la reducción del riesgo de ECV y complicaciones microvasculares.	I	A
Para pacientes con DM de larga duración y en adultos mayores o frágiles, debe objetivos de HbA1c menos estrictos.	Ila	B
Un objetivo de HbA1c < 6,5% (48 mmol / mol) debe ser considerado en el momento del diagnóstico o en el curso temprano de DM tipo 2 en personas que no son frágiles y sin EACV.	Ila	B
En personas con DM tipo 2 y EACV, se recomienda el uso de un aGLP-1 o iSGLT2 para reducir ECV y/o cardiorrenales.	I	A
En pacientes con DM tipo 2 y ERC, se recomienda iSGLT2 para mejorar la EACV y/o resultados cardiorrenales.	I	A
En pacientes con DM tipo 2 e ICFer, se recomienda el uso de un iSGLT2 para disminuir las hospitalizaciones por IC y muerte CV.	I	A

Tabla 4 . Recomendaciones para el tratamiento de la glicemia en pacientes con diabetes mellitus. HbA1c: hemoglobina glicosada, DM: diabetes mellitus, ECV: enfermedad cardiovascular, EACV: enfermedad aterosclerótica cardiovascular, iSGLT2: inhibidores de SGLT2, aGLP-1: antagonistas de receptores tipo 1 de GLP, ICFer: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.

Terapia antirombótica. Estudios en prevención primaria, reportaron poco o ningún beneficio del uso de aspirina en pacientes sin EACV y un consistente aumento del sangrado,¹⁴⁻¹⁶ sin reducción significativa en la mortalidad por todas las causas o muerte de origen CV. Un metaanálisis reciente¹⁷ evidenció, reducción del riesgo de IM no fatal (-18%) y de ACV isquémico (-13%). Por el contrario, la aspirina se asoció con mayor riesgo de hemorragia mayor (RR 1.50), hemorragia intracraneal (RR 1.32) y hemorragia digestiva mayor (RR 1.52), sin diferencia en el riesgo de hemorragia mortal (RR 1.09). Los riesgos de hemorragia fueron mayores en las personas mayores. Por lo tanto, las Guías de Prevención recomiendan el uso de aspirina en pacientes diabéticos en prevención secundaria y puede ser considerada en prevención primaria en pacientes con RCV alto-muy alto Tabla 5.

Recomendaciones para uso de terapia antirombótica en diabetes mellitus.

RECOMENDACIÓN	CLASE	NIVEL
Se recomienda aspirina 75-100 mg/día para la prevención secundaria de ECV	I	A
Se recomienda clopidogrel 75 mg /día en prevención secundaria, como alternativa en caso de intolerancia a aspirina.	I	B
Se recomienda el uso concomitante de un inhibidor de la bomba de protones en pacientes que reciben tratamiento antiplaquetario y que tienen un alto riesgo de padecer sangrados gastrointestinales.	I	A
En pacientes con DM con RCV alto o muy alto, se puede considerar la aspirina en dosis bajas para la prevención primaria, en ausencia de una clara contraindicación.	IIb	A
No se recomienda terapia antiplaquetaria, en individuos con bajo a moderado RCV debido al incrementado riesgo de sangrado mayor.	III	A

Tabla 5 . Recomendaciones para uso de terapia antirombótica en diabetes mellitus. ECV: enfermedad cardiovascular, RCV: riesgo cardiovascular.

Conclusión. La mayoría de los adultos con DM tipo 2 tienen un riesgo alto o muy alto de ECV. El riesgo de ECV se incrementa notablemente en el paciente diabético y en promedio, el paciente con DM2 duplica el riesgo de ECV y reduce la esperanza de vida entre 4 y 6 años, el riesgo es mayor cuando existe daño en órganos blanco, aumentándose también el riesgo de resultados cardiorrenales (IC y ERC). Por tanto, el manejo de los FRCV en este grupo de paciente debe ser intensivo, integral, individualizado, basado en una estratificación de riesgo inicial y enfocado a la reducción del riesgo cardiovascular.



Dra. Adriana Cecilia Puente Barragán

FACC, FSIAC
 Cardióloga, con alta especialidad en Cardiología Nuclear
 Jefa de Sección Médica Cardiología CMN “20 de noviembre” ISSSTE, CDMX
 Coordinadora del Consejo Prevención Cardiovascular, SIAC
 Coordinadora Capítulo de Cardiopatías en la Mujer, Asociación Nacional de Cardiólogos de México (ANCAM)
 Miembro del Consejo de Enfermedad Cardiovascular en la Mujer-SIAC
 Ex Presidente de Asociación Nacional de Cardiólogos de México (ANCISSSTE)

Bibliográfia.

1. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Visseren F, Mach ., Smulders Y, Carballo D, Koskinas K, Bäck ., et al. *European Heart Journal* 2021; 00:1-11. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* 2018, 39: 3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
3. Mach F, Baigent C, Catapano A, Koskinas K, Casula., Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* 2020; 41: 111-188 doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
4. Cosentino F, Grant, Aboyans., Bailey C, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* 2020: Vol 41; 255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
5. Ray K, Seshasai S, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2009; 373:1765-1772.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
7. Cushman W, Evans G, Byington R, Goff D, Grimm R, Cutler J., et al. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-1585.
8. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven P, et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-139.
9. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.
10. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657.
11. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. DECLARE TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-357.
12. 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.
13. Marx N, Davies MJ, Grant PJ, Mathieu C, Petrie JR, Cosentino F, Buse JB. Guideline recommendations and the positioning of newer drugs in type 2 diabetes care. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:46-52.
14. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1529-1539.
15. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, et al ASPREE Investigator Group. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1509-1518.
16. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, et al. ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1036-1046.
17. Abdelaziz HK, Saad M, Pothineni NVK, Megaly M, Potluri R, Saleh M, et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:295-2929.