

PRESENTE Y FUTURO

REVISIÓN DE ACTUALIZACIÓN DE JACC

# Guía para la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2

## Comparación de guías de JACC



Michelle D. Kelsey, MD,<sup>a,b</sup> Adam J. Nelson, MBBS, PhD,<sup>b</sup> Jennifer B. Green, MD,<sup>b,c</sup> Christopher B. Granger, MD,<sup>a,b</sup> Eric D. Peterson, MD, MPH,<sup>d</sup> Darren K. McGuire, MD, MHSc,<sup>d</sup> Neha J. Pagidipati, MD, MPH<sup>a,b</sup>

### RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en las personas con diabetes mellitus tipo 2. En estos pacientes de alto riesgo se obtiene un beneficio con un control agresivo de los factores de riesgo, mediante el empleo de un tratamiento de la presión arterial y del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, un control de la glucemia, una protección de los riñones e intervenciones sobre el estilo de vida. Existen varios documentos de recomendaciones y guías de las sociedades profesionales de cardiología, endocrinología, nefrología y medicina general de Estados Unidos y de Europa, con recomendaciones para la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Aunque existen algunas diferencias notables, sobre todo en la estratificación del riesgo, en los objetivos de tratamiento de las lipoproteínas de baja densidad y de la presión arterial, y en el uso de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 y de los agonistas de receptores del péptido de tipo glucagón 1, en general las recomendaciones de las distintas sociedades profesionales coinciden bastante. (J Am Coll Cardiol 2022;79:1849-1857) © 2022 American College of Cardiology Foundation.

El panorama de la reducción del riesgo cardiovascular (CV) en la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) se ha modificado con rapidez en la última década. Se han desarrollado múltiples fármacos novedosos, como los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (iSGLT2) y los agonistas de receptores del péptido tipo glucagón 1 (GLP-1RA), que han aportado beneficios inesperados, pero que han sido muy bien recibidos, en cuanto a la reducción de los eventos CV. Además, se han producido importantes avances terapéuticos en el control del colesterol de lipoproteínas de baja densidad

(C-LDL) y de la presión arterial. Con el fin de incorporar estos avances a la atención clínica, en los últimos 10 años varias sociedades científicas de medicina general, cardiovasculares, nefrología y endocrinas -tanto en Estados Unidos como en Europa- han elaborado o actualizado documentos de recomendaciones y guías en los que se describen estrategias para la reducción del riesgo cardiovascular en la DMT2 (**ilustración central**).

En este artículo se comparan estos documentos de diversas sociedades, en particular por lo que respecta a las recomendaciones y estrategias destinadas a reducir el



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

<sup>a</sup> Division of Cardiology, Department of Medicine, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, Estados Unidos; <sup>b</sup> Duke Clinical Research Institute, Durham, North Carolina, Estados Unidos; <sup>c</sup> Division of Endocrinology, Department of Medicine, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, Estados Unidos; <sup>d</sup> Division of Cardiology, Department of Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Parkland Health and Hospital System, Dallas, Texas, Estados Unidos.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

Original recibido el 7 de febrero de 2022; aceptado el 22 de febrero de 2022.

**ABREVIATURAS  
Y ACRÓNIMOS**

**AACE** = American Association of Clinical Endocrinology  
**ACC** = American College of Cardiology  
**ACE** = American College of Endocrinology  
**ADA** = American Diabetes Association  
**AHA** = American Heart Association  
**ARA** = antagonista de receptores de angiotensina  
**C-LDL** = colesterol de lipoproteínas de baja densidad  
**CV** = cardiovascular  
**DMT2** = diabetes mellitus tipo 2  
**ECVA** = enfermedad cardiovascular aterosclerótica  
**ERC** = enfermedad renal crónica  
**ESC** = European Society of Cardiology  
**FGe** = filtración glomerular estimada  
**GLP-1RA** = agonistas de receptores del péptido de tipo glucagón 1  
**iSGLT2** = inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2  
**KDIGO** = Kidney Disease Improving Global Outcomes  
**USPSTF** = US Preventive Services Task Force

riesgo CV en la DMT2. Se incluyeron las recomendaciones de *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF)<sup>1-3</sup>, *American Diabetes Association* (ADA)<sup>4</sup>, *American Association of Clinical Endocrinology/American College of Endocrinology* (AACE/ACE)<sup>5, 6</sup>, *European Society of Cardiology* (ESC)/*European Association for the Study of Diabetes*<sup>7</sup>, *American College of Cardiology* (ACC)/*American Heart Association* (AHA)<sup>8</sup>,<sup>9</sup> y *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO)<sup>10, 11</sup>. Aunque existen algunas diferencias notables en los detalles de estas recomendaciones, hay una considerable similitud en las orientaciones que las distintas especialidades proporcionan para el cuidado de los pacientes con DMT2 (**tabla 1**). Los esfuerzos continuados para alinear las recomendaciones de las distintas sociedades profesionales en todas las disciplinas y en todo el mundo redundarían en un beneficio tanto para los profesionales de la salud como para los pacientes, con el fin de respaldar un tratamiento integral y completo de estos pacientes con un alto riesgo CV.

**EVALUACIÓN DEL RIESGO**

A la hora de determinar la elegibilidad para los tratamientos de prevención CV primaria, las guías de ACC/AHA, ADA y USPSTF respaldan el

uso de ecuaciones para cohortes agrupadas para estimar el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) a 10 años<sup>1, 4, 8</sup>. Introducidas en 2013, las ecuaciones para cohortes agrupadas se obtuvieron a partir de múltiples estudios de cohorte prospectivos de Estados Unidos<sup>12</sup>. En este cálculo se incluyen la edad, el sexo, la raza, la presión arterial, el colesterol total y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad, el tabaquismo y los antecedentes de diabetes; este último factor aumenta significativamente el riesgo previsto de ECVA a 10 años en todos los grupos de raza y sexo. La guía de ACC/AHA también identifica factores potenciadores del riesgo específicos de la diabetes, que aumentan el riesgo independientemente de los demás factores en las ecuaciones para cohortes agrupadas.<sup>13</sup> Entre estos factores se encuentran los siguientes: tiempo de evolución prolongado de la enfermedad ( $\geq 10$  años); albuminuria  $\geq 30$   $\mu\text{g}/\text{mg}$  de creatinina; filtración glomerular estimada (FGe) reducida  $< 60$   $\text{ml}/\text{min}/1,73$   $\text{m}^2$ ; retinopatía; neuropatía; e índice tobillo-brazo reducido  $< 0,90$ . Aunque las ecuaciones para cohortes agrupadas están bien calibradas para las personas con DMT2, se han planteado algunas dudas sobre la discriminación del riesgo en este modelo<sup>14, 15</sup>. Además, las ecuaciones para cohortes agrupadas han sido validadas para su uso en personas de entre 40 y 79 años, y ello deja sin un método validado para la eva-

**PUNTOS CLAVE**

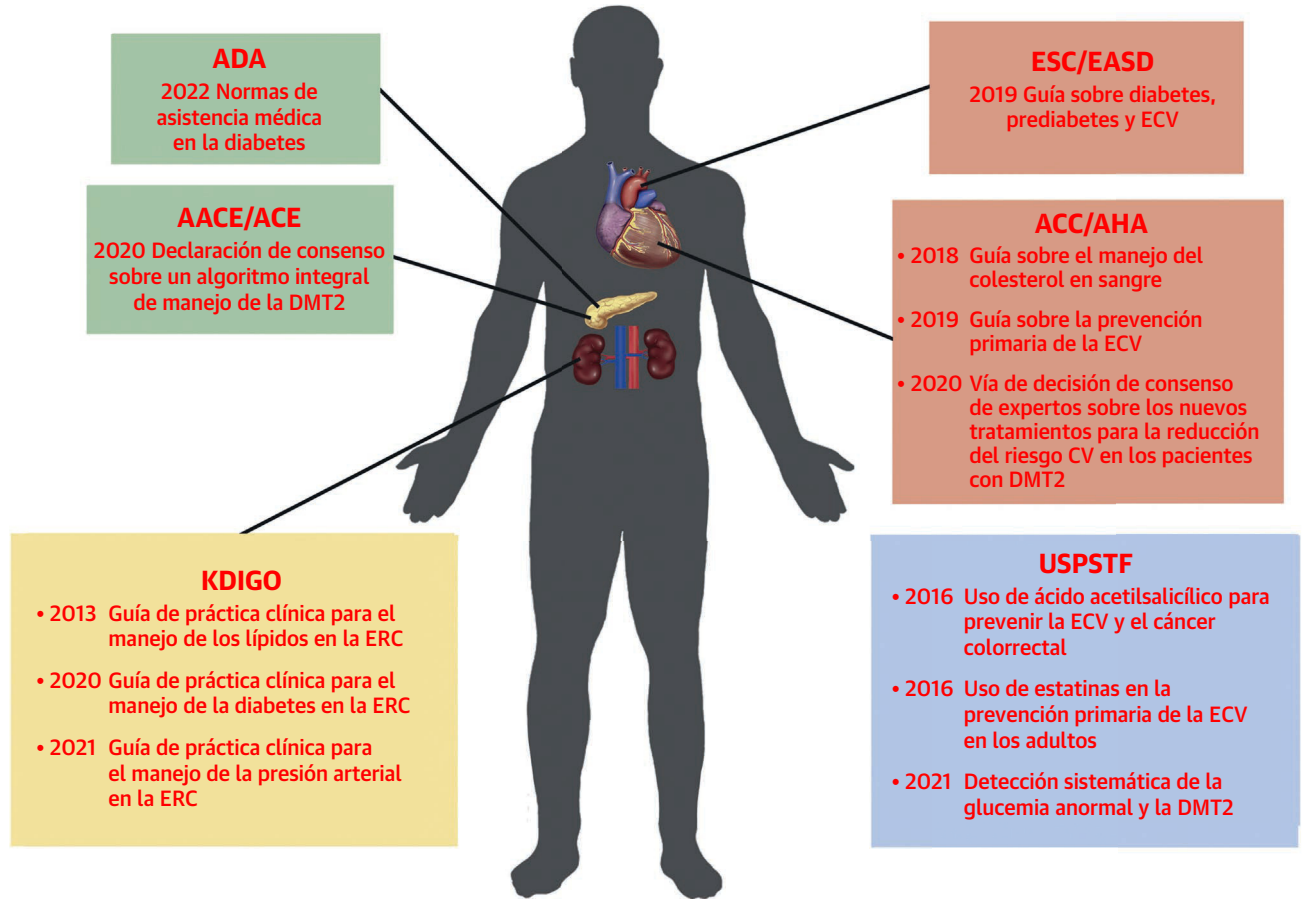
- Las guías de las sociedades de subespecialidades médicas de Estados Unidos y Europa incluyen recomendaciones similares para la reducción del riesgo cardiovascular en los pacientes con DMT2, pero existen varias diferencias clínicamente importantes.
- En general, las guías coinciden en recomendar intervenciones respecto al estilo de vida, un tratamiento agresivo de la presión arterial, el C-LDL y la glucemia, y en proporcionar protección renal.
- Las principales diferencias radican en los criterios de estratificación del riesgo, los objetivos del tratamiento de los lípidos y la presión arterial, y las indicaciones para la adición de iSGLT2 y GLP-1RA.

luación del riesgo a hasta un 10% de pacientes jóvenes y muy mayores con DMT2 que están fuera de este rango de edad<sup>16</sup>.

La guía de ESC/EASD respalda una estrategia diferente, utilizando factores de riesgo similares, pero con 3 categorías de riesgo distintas: riesgo CV moderado, alto o muy alto<sup>7</sup>. La categoría de «riesgo moderado» incluye a las personas con DMT2 de menos de 50 años de edad que presentan una DMT2 desde hace  $< 10$  años. La de «riesgo alto» incluye a las personas con tiempo de evolución de la DMT2 de  $> 10$  años y 1 factor de riesgo CV adicional (es decir, edad, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo u obesidad). La categoría de «riesgo muy alto» incluye a las personas con DMT2 y múltiples factores de riesgo CV, daños de órganos diana o una ECVA establecida. Estas categorías de riesgo se basan en una lista de factores de riesgo similar a la de la guía de ACC/AHA, con la excepción de la hipertrofia ventricular izquierda, que solamente se incluye en el documento de ESC/EASD, y la neuropatía y el índice tobillo-brazo reducido, que solo se incluyen en el documento de ACC/AHA. Las categorías predefinidas de la guía de ESC/EASD dejan menos margen para la interpretación, ya que los pacientes con proteinuria, enfermedad renal crónica, hipertrofia ventricular izquierda y/o retinopatía se clasifican automáticamente como pacientes de «riesgo muy alto» en el modelo de ESC/EASD, mientras que al mismo individuo, dependiendo de su edad, sexo y raza, puede no asignársele una predicción de riesgo de ECVA a 10 años igual de elevada aplicando tan solo las ecuaciones para cohortes agrupadas<sup>7</sup>.

En cambio, la guía de AACE/ACE recomienda una es-

### ILUSTRACIÓN CENTRAL Guías y recomendaciones de consenso para la reducción del riesgo cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2



Kelsey MD, et al. J Am Coll Cardiol. 2022;79(18):1849-1857.

Documentos de guía de práctica clínica y declaraciones de consenso de sociedades profesionales de medicina general, CV, renal y endocrina, con recomendaciones para la reducción del riesgo CV en la DMT2. AACE = American Association of Clinical Endocrinology; ACE = American College of Endocrinology; ADA = American Diabetes Association; ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; ERC = enfermedad renal crónica; CV = cardiovascular; ECV = enfermedad CV; ESC = European Society of Cardiology; EASD = European Association for the Study of Diabetes; KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcomes; DMT2 = diabetes mellitus tipo 2; USPSTF = U.S. Preventive Services Task Force.

tratificación del riesgo mediante el empleo de la herramienta *Framingham Risk Assessment*, el riesgo de ECVA a 10 años del *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* con la *Coronary Artery Calcification Calculator*, la puntuación *Reynolds Risk Score*, o la calculadora de riesgo del *United Kingdom Prospective Diabetes Study* para estimar el riesgo de ECVA<sup>5</sup>. Las personas con DMT2 se clasifican luego como de riesgo alto, muy alto o extremo en función de la presencia de otras comorbilidades o de los antecedentes de ECVA. Es de destacar que estas guías son las que proponen la lista más completa de factores de riesgo, identificando incluso cambios en el estilo de vida (tabaquismo) y parámetros avanzados de análisis de lípidos (apolipoproteína B, C-LDL pequeñas y densas).

### RECOMENDACIONES DE ESTILO DE VIDA

En general, las sociedades científicas están de acuerdo en la importancia de modificar el estilo de vida, tanto para prevenir la DMT2 como para disminuir el riesgo de complicaciones cardiovasculares. Sin embargo, es preciso señalar que casi todos los datos que apoyan estas recomendaciones proceden de análisis observacionales de asociaciones, con escaso respaldo de ensayos clínicos de intervención. Concretamente, las guías de ACC/AHA, AACE/ACE, ESC/EASD, ADA y KDIGO recomiendan > 150 minutos por semana de actividad física moderada o intensa en los adultos con DMT2<sup>6-8, 10, 17</sup>. Las orientaciones relativas a la alimentación también son similares

<b>TABLA 1. Comparación de las recomendaciones de las guías sobre la diabetes tipo 2</b>		
	<b>ACC/AHA<sup>8,13,39</sup></b>	<b>ADA<sup>4,17,38,43</sup></b>
<b>Evaluación del riesgo</b>		
Método	Ecuación para cohorte agrupada y factores que aumentan el riesgo específico de la diabetes	Ecuación para cohorte agrupada y factores que aumentan el riesgo específico de la diabetes
<b>Recomendaciones de estilo de vida</b>		
Ejercicio	150 min de actividad moderada-intensa por semana	150 min de actividad moderada-intensa por semana
Alimentación	Evaluación nutricional individualizada; dieta mediterránea	Evaluación nutricional individualizada; dieta mediterránea
Consumo de vitaminas	Ninguna recomendación	Ninguna recomendación
<b>Control de la presión arterial</b>		
Objetivo de PA	< 130/80 mm Hg	< 130/80 mm Hg si riesgo de ECVA a 10 años $\geq$ 15%; < 140/90 si riesgo de ECVA a 10 años < 15%
Tratamiento de primera línea de la hipertensión	Enzima de conversión de la angiotensina/ARA si hay albuminuria	Enzima de conversión de la angiotensina/ARA si hay albuminuria
Indicación para un tratamiento combinado	Si PA > 140/90 mm Hg	Tratamiento doble en primera línea con independencia de la PA
<b>Control del C-LDL</b>		
Objetivos del tratamiento de prevención primaria	Reducción del C-LDL de un 50% en las personas de riesgo alto	Reducción del C-LDL de un 50% en las personas de riesgo alto
Prevención primaria en pacientes jóvenes	Tratar si enfermedad de larga evolución, daño en órganos diana, factores de riesgo	Tratar si enfermedad de larga evolución, daño en órganos diana, factores de riesgo
Objetivos del tratamiento de prevención secundaria	Objetivo de reducción del C-LDL del 50%, iniciar medicaciones para C-LDL < 70 mg/dl	Objetivo de reducción del C-LDL del 50%, iniciar medicaciones para C-LDL < 70 mg/dl
Tratamiento de segunda línea para la prevención secundaria	Ezetimiba	Ezetimiba o iPCSK9
<b>Tratamiento de la hiperglucemia y nuevos fármacos</b>		
Primera línea	iSGLT2/GLP-1RA pueden ser beneficiosos con independencia del uso de tratamiento de base con metformina	iSGLT2/GLP-1RA pueden ser beneficiosos con independencia del uso de tratamiento de base con metformina
Prioridad relativa de iSGLT2/GLP-1RA	iSGLT2 > GLP-1RA para IC, enfermedad renal, reducción de peso	iSGLT2 > GLP-1RA para IC y enfermedad renal
<b>Recomendaciones sobre el ácido acetilsalicílico</b>		
Prevención primaria	Puede considerarse su uso si hay un riesgo de ECVA elevado sin aumento del riesgo de hemorragia	Puede considerarse su uso si hay un riesgo de ECVA elevado sin aumento del riesgo de hemorragia
<b>ERC</b>		
Tratamiento de la diabetes tipo 2	iSGLT2	iSGLT2, específicamente canagliflozina
<small>AACE = American Association of Clinical Endocrinology; ACC = American College of Cardiology; ACE = American College of Endocrinology; ADA = American Diabetes Association; AHA = American Heart Association; ARA = antagonista de receptores de angiotensina; ECVA = enfermedad cardiovascular aterosclerótica; PA = presión arterial; ERC = enfermedad renal crónica; EASD = European Association for the Study of Diabetes; ESC = European Society of Cardiology; GLP-1RA = agonista de receptores de péptido de tipo glucagón 1; IC = insuficiencia cardíaca; KDIGO = Kidney Disease Improving Global Outcomes; C-LDL = colesterol de lipoproteínas de baja densidad calculado; HVI = hipertrofia ventricular izquierda; n. p. = no procede; iSGLT2 = inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2; DMT2 = diabetes mellitus tipo 2; USPSTF = US Preventive Services Task Force.</small>		

Continúa en la página siguiente

entre estos 4 grupos, y todos ellos hacen hincapié en una evaluación nutricional individualizada. Las guías de ADA, AACE/ACE, ESC/EASD y ACC/AHA respaldan una dieta mediterránea para influir en los marcadores intermedios del control de la glucemia y la reducción de peso, y (como

recomendación de clase IIa en la guía de ESC/EASD y de clase B en la de ADA), la reducción del riesgo CV, si bien los datos correspondientes específicamente a personas con DMT2 son limitados<sup>6, 7, 17-19</sup>. La guía de ESC/EASD no apoya específicamente el empleo de suplementos vitamí-

**TABLA 1. Continuación**

AACE/ACE <sup>5,6</sup>	ESC/EASD <sup>7</sup>	USPSTF <sup>1-3</sup>	KDIGO <sup>10,11,33</sup>
<i>Framingham Risk Assessment Tool</i> y factores de riesgo	Riesgo moderado, alto y muy alto	Ecuación de cohorte agrupada	Ninguna recomendación
150 min de actividad moderada-intensa por semana	150 min de actividad moderada-intensa por semana	Ninguna recomendación específica	150 min de actividad moderada-intensa por semana
Evaluación nutricional individualizada; dieta mediterránea	Evaluación nutricional individualizada; dieta mediterránea	Ninguna recomendación específica	Evaluación nutricional individualizada; dieta mediterránea, 0,8 g proteínas/día si hay ERC
Ninguna recomendación	Evitar los suplementos vitamínicos para reducir el riesgo de ECVA en la DMT2	Ninguna recomendación	Ninguna recomendación
< 130/80 mm Hg	< 130/80 mm Hg, (pero no < 120/70 mm Hg) y 130-139 mm Hg en personas de edad superior a 65 años	< 120/80 mm Hg tan solo para la reducción del riesgo de ictus	< 120/80 mm Hg si hay ERC simultánea
Enzima de conversión de la angiotensina/ARA	Enzima de conversión de la angiotensina/ARA si hay albuminuria o HVI	Ninguna recomendación	Enzima de conversión de la angiotensina/ARA si hay albuminuria
Si PA > 150/100 mm Hg	Si PA > 160/100 mm Hg	Ninguna recomendación	Ninguna recomendación
Objetivo numérico (C-LDL < 55, 70 o 100 mg/dl)	Objetivo numérico (C-LDL < 55, 70 o 100 mg/dl)	n. p.	n. p.
Ninguna recomendación	Tratar si C-LDL > 100 mg/dl	n. p.	n. p.
C-LDL < 55 mg/dl	C-LDL < 55 mg/dl	n. p.	n. p.
Ninguna recomendación	Ezetimiba	n. p.	n. p.
iSGLT2/GLP-1RA pueden ser beneficiosos con independencia del uso de tratamiento de base con metformina	iSGLT2/GLP-1RA en primera línea	Ninguna recomendación	Metformina e iSGLT2 combinados si hay ERC
iSGLT2 > GLP-1RA para IC y enfermedad renal	Ninguna recomendación específica	Ninguna recomendación	Inhibidor de SGLT2 en primera línea, GLP-1RA en segunda línea
Ninguna recomendación	No en caso de riesgo moderado, pero puede considerarse su uso si hay riesgo alto o muy alto	Ausencia de reducción significativa del riesgo con ácido acetilsalicílico en personas con DMT2	Puede considerarse su uso si hay un riesgo de ECVA elevado sin aumento del riesgo de hemorragia
iSGLT2	iSGLT2	Ninguna recomendación	iSGLT2

nicos para reducir el riesgo de DMT2, o para reducir el riesgo CV en los pacientes con DMT2<sup>7</sup>. Esto se basa en la guía de la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* y en las *Lifestyle Guidelines* de la ADA, que también describen una falta de evidencia que respalde esta práctica<sup>20,21</sup>. Las guías de ACC/AHA, AACE/ACE y KDIGO no aportan recomendaciones de este tipo dada la falta de evidencias basadas en ensayos clínicos controlados y aleatorizados que respalden esta práctica.

La guía de USPSTF recomienda una dieta saludable (que se deja sin definir) y actividad física para las personas con DMT2 o riesgo de padecerla, pero a diferencia de otras sociedades, no proporciona una orientación específica sobre los tipos de alimentos o la duración de la actividad, ya que las personas con DMT2 fueron excluidas de su documento de intervención de asesoramiento conductual<sup>3,22</sup>. La guía de USPSTF sí hace referencia a la *Guide to Community Preventive Services*, que proporciona algunas

recomendaciones para aplicar cambios de estilo de vida en la población<sup>23, 24</sup>.

## CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Existen algunas diferencias notables en las recomendaciones de las distintas sociedades sobre los objetivos de presión arterial y las estrategias de tratamiento en los pacientes con DMT2, y ello refleja la falta de uniformidad en la evidencia existente respecto al control óptimo de la presión arterial. Las guías de ACC/AHA, AACE/ACE y ESC/EASD recomiendan un objetivo de presión arterial de <130/80 mm Hg para todos los pacientes con DMT2<sup>6-8</sup>. La ADA recomienda un tratamiento basado en el riesgo, con un objetivo de presión arterial de <130/80 mm Hg si el riesgo de ECVA a 10 años es  $\geq 15\%$  y un objetivo de <140/90 mm Hg si el riesgo de ECVA a 10 años es <15%<sup>4</sup>. El USPSTF no indica un objetivo específico, pero sugiere que la evidencia que respalda un control intensivo (<120/80 mm Hg) es limitada, con la excepción de la relativa a la reducción del riesgo de ictus incidente<sup>3</sup>. La guía de KDIGO no establece un objetivo para los pacientes con DMT2 en general, pero sí respalda un objetivo de presión arterial de <120/80 mm Hg para aquellos que presentan al mismo tiempo una enfermedad renal crónica (ERC)<sup>11</sup>. La guía de ESC/EASD incluye una advertencia destacada en sus objetivos de presión arterial, que no aparece explícitamente en otras recomendaciones<sup>4, 7, 8</sup>. La ESC/EASD recomienda un objetivo de presión arterial sistólica más liberal de 130-139 mm Hg en las personas con DMT2 que tienen más de 65 años.

Las diferencias existentes en los objetivos del tratamiento de la presión arterial para los pacientes con DMT2 han surgido como resultado de la evidencia contradictoria disponible y de las diferencias en el diseño de los ensayos clínicos. Los resultados de los metanálisis de los datos de los ensayos clínicos aleatorizados han sugerido un beneficio óptimo con objetivos de presión arterial de <130/80 mm Hg<sup>25-27</sup>, en especial por lo que respecta a la reducción del riesgo de ictus en las personas con DMT2<sup>28</sup>. Las guías de ACC/AHA y de ESC/EASD basan sus recomendaciones en esa evidencia<sup>7, 8</sup>. En cambio, la ADA utiliza un enfoque individualizado para los objetivos de presión arterial, basándose en que las personas con mayor riesgo pueden obtener más beneficios con un control más estricto<sup>29, 30</sup>.

Por lo que respecta a las estrategias de tratamiento de la presión arterial, las guías de ADA, ACC/AHA, AACE/ACE, EASD/EASD y KDIGO recomiendan una modificación del estilo de vida en las personas con DMT2 e hipertensión<sup>4, 6-8, 31</sup>. Ello incluye la reducción de peso, el aumento de la actividad física, la reducción del consumo de sodio, la evitación del exceso de alcohol y el aumento del consumo de frutas y verduras. Todas estas sociedades

científicas apoyan el uso de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, los antagonistas de receptores de la angiotensina (ARA), los calcioantagonistas y los diuréticos para el tratamiento de la hipertensión, en sus respectivos objetivos. Del mismo modo, todas estas sociedades recomiendan los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los ARA como tratamiento de primera línea para las personas con DMT2, hipertensión y albuminuria. Es de destacar que la guía de ESC/EASD incluye la hipertrofia ventricular izquierda, además de la albuminuria, como indicación para el uso de un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina o de un ARA como medicación de primera línea para la presión arterial<sup>7</sup>, y que la guía de ADA incluye específicamente los antecedentes de enfermedad coronaria como indicación para el uso de un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina o de un ARA<sup>4</sup>. El USPSTF no hace ninguna recomendación de tratamiento específica para el control de la presión arterial en las personas con DMT2.

Existen algunas diferencias entre las guías de las diversas sociedades en cuanto a la necesidad de un tratamiento combinado. Aunque las guías de ACC/AHA, AACE/ACE, EASD/ESC y ADA reconocen que muchos pacientes con DMT2 e hipertensión necesitarán >1 medicación para un control óptimo de la presión arterial, existen algunas diferencias en el umbral establecido para iniciar la administración de un segundo fármaco. La ADA recomienda el empleo de 2 fármacos si la presión arterial inicial es >160/100 mm Hg<sup>4</sup>. La guía de ACC/AHA recomienda 2 medicamentos para la hipertensión en estadio 2, que se define como una presión arterial de >140/90 mm Hg<sup>31</sup>. Por su parte, la guía de AACE/ACE recomienda el uso de 2 medicamentos para la presión arterial de >150/100 mm Hg<sup>6</sup>. En cambio, la guía de ESC/EASD recomienda el empleo de un tratamiento doble en primera línea, con independencia del valor específico de la presión arterial<sup>7</sup>. Todas estas sociedades recomiendan utilizar un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina o un ARA con un calcioantagonista o un diurético cuando esté indicado el tratamiento combinado, y todas desaconsejan utilizar simultáneamente un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina y un ARA<sup>4, 7, 31</sup>. Ni la guía de KDIGO ni la de USPSTF hacen recomendaciones específicas acerca del tratamiento combinado.

## RECOMENDACIONES PARA EL CONTROL DEL C-LDL

Aunque las recomendaciones para el control del C-LDL son en su mayor parte coherentes en las diversas guías, existen algunas diferencias importantes en los objetivos del tratamiento y en los tratamientos elegidos, tanto para la prevención primaria como para la secundaria. Las re-

comendaciones de la ADA están en general alineadas con las de ACC/AHA, ya que en el documento de la ADA se hace referencia específicamente a la guía para el manejo del colesterol de 2018 de ACC/AHA<sup>4, 32</sup>. Las guías de ESC/EASD y de AACE/ACE se muestran favorables a unos valores más bajos como objetivos de C-LDL. La guía sobre lípidos de KDIGO, publicada en 2013, y la guía de USPSTF, publicada en 2016, se excluyeron de esta comparación ya que se basan en un conjunto de evidencias diferente<sup>1, 33</sup>.

Tanto en el documento de ACC/AHA como en el de la ADA, las recomendaciones para el tratamiento con estatinas en prevención primaria se basan en la puntuación de riesgo de ECVA a 10 años, y el objetivo del tratamiento, cuando se establece para las personas de mayor riesgo, es la reducción porcentual del C-LDL, en lugar de un objetivo numérico específico<sup>4, 32</sup>. Tanto la guía de ACC/AHA como la guía de ADA recomiendan un tratamiento con estatinas de intensidad moderada para todas las personas con DMT2, y el uso de estatinas de intensidad alta para las que tienen múltiples factores de riesgo de ECVA. En cambio, las guías de ESC/EASD y de AACE/ACE describen objetivos específicos del tratamiento del C-LDL para las personas con un riesgo CV moderado, alto o muy alto (C-LDL < 100 mg/dl, C-LDL < 70 mg/dl y C-LDL < 55 mg/dl, respectivamente), utilizando estatinas como medicación de primera línea para la reducción lipídica<sup>6, 7</sup>. Las recomendaciones de prevención primaria específicas para las diversas edades son también diferentes en las distintas sociedades. Las guías de ACC/AHA y de ADA recomiendan un tratamiento de reducción del C-LDL en los pacientes jóvenes, de 20-39 años de edad, con un riesgo alto, y específicamente en los que tienen una enfermedad de larga evolución, signos de daños en órganos diana o factores de riesgo de ECVA adicionales. En cambio, la guía de ESC/EASD tiene un umbral mucho más bajo para el tratamiento de los pacientes jóvenes, ya que se incluyen en la categoría de riesgo moderado (edad inferior a 50 años) incluso sin presencia de una enfermedad de larga evolución o de factores de riesgo adicionales. Por su parte, la guía de AACE/ACE no especifica umbrales de edad específicos para el uso del tratamiento hipolipemiente<sup>6</sup>.

Todas las sociedades recomiendan el empleo de un tratamiento con estatinas de alta intensidad para la prevención secundaria en los pacientes con DMT2, si bien los objetivos del tratamiento y las recomendaciones de medicación difieren. Aunque todas recomiendan una reducción del C-LDL de al menos un 50% para la prevención secundaria, en el caso de las guías de ACC/AHA y ADA el objetivo es un C-LDL < 70 mg/dl, mientras que en el caso de las guías de ESC/EASD y de AACE/ACE el objetivo es un C-LDL de < 55 mg/dl<sup>4, 6, 7, 32</sup>. A pesar de que todas las guías recomiendan un aumento del tratamiento si no se alcanzan los respectivos objetivos de C-LDL, hay algunas diferencias en el enfoque de aumento escalona-

do. Las guías de ACC/AHA y de ESC/EASD recomiendan claramente añadir en primer lugar ezetimiba si no se alcanzan los objetivos de tratamiento del C-LDL con el tratamiento de estatinas máximo tolerado. La ADA recomienda el uso de ezetimiba o de inhibidores de PCSK-9 en esta situación clínica, aunque reconoce que puede ser preferible utilizar ezetimiba debido a su menor coste. La guía de AACE/ACE no incluye una recomendación específica sobre a qué fármaco dar prioridad. Las diferencias existentes en las recomendaciones reflejan probablemente la falta de evidencias, ya que no hay ningún ensayo aleatorizado en el que se haya comparado específicamente una estrategia con otra, ni tampoco hay ensayos en los que se hayan asignado a los pacientes aleatoriamente diferentes objetivos de C-LDL<sup>32</sup>.

## EFFECTOS CARDIOVASCULARES DE LOS NUEVOS FÁRMACOS

La introducción de los iSGLT2 y de algunos de los GLP-1RA ha modificado el panorama terapéutico para la reducción del riesgo CV en los pacientes con DMT2<sup>34</sup>. Estos fármacos cuentan ahora con recomendaciones firmes en las guías de ADA, ACC/AHA, AACE/ACE y ESC/EASD, sobre todo para los casos de riesgo alto de enfermedad CV, dados sus efectos beneficiosos CV, independientes de los efectos en el control de la glucosa. El USPSTF, a pesar de una reciente actualización de su guía en 2021, no hace ninguna recomendación específica sobre ninguna de estas dos clases de medicación<sup>3</sup>. La guía de KDIGO respalda claramente el uso de los iSGLT2 y de ciertos GLP-1RA para atenuar el riesgo cardiovascular y renal con independencia de las consideraciones relativas al control de la glucosa; sin embargo, sus recomendaciones se limitan a los pacientes con una ERC subyacente y se abordarán más adelante en este artículo, en el apartado de «DMT2 y riesgo CV en pacientes con ERC».

Las guías de ADA, ACC/AHA, AACE/ACE y ESC/EASD recomiendan el empleo de iSGLT2 o GLP-1RA para la reducción del riesgo CV en los pacientes con DMT2 y ECV o en los pacientes con un riesgo CV alto, basándose en los resultados de múltiples ensayos clínicos que ponen de manifiesto un beneficio CV con estas medicaciones<sup>4, 6, 7, 9</sup>. Todas estas sociedades permiten el empleo de los iSGLT2 y los GLP-1RA con independencia de que se emplee o no un tratamiento de base con metformina en las personas con un riesgo CV aumentado. Esto refleja los cambios que se están produciendo en la evidencia relativa a esos nuevos fármacos y el uso de metformina. Los efectos cardioprotectores de los iSGLT2 y los GLP-1RA en los ensayos clínicos con variables de valoración clínicas CV completadas fueron independientes de los cambios observados en la HbA1c y del uso de medicación de base, y esto constituye el fundamento de las recomendaciones relativas a

estos fármacos con independencia de la necesidad de un control adicional de la glucemia y del uso de medicación antihiper glucémica de base<sup>35,36</sup>.

Sin embargo, las guías difieren en la prioridad relativa asignada a los iSGLT2 y los GLP-1RA. Tanto la guía de ACC/AHA como la de ADA recomiendan el uso de los iSGLT2 con preferencia a los GLP-1RA en los pacientes con insuficiencia cardiaca y en los que presentan una enfermedad renal<sup>37-39</sup>. La guía de ACC/AHA resalta también el uso de los GLP-1RA con preferencia a los iSGLT2 en los pacientes en los que se prioriza la reducción del peso. Por su parte, la guía de ESC/EASD no aporta una orientación específica acerca de qué fármaco con eficacia CV demostrada iniciar en primer lugar, sino que señala simplemente que determinados fármacos de estas dos clases terapéuticas reducen los eventos CV en los pacientes con enfermedades CV o en los que tienen un riesgo elevado<sup>7</sup>. Las 3 sociedades permiten el empleo de los iSGLT2 y los GLP-1RA de forma combinada si es necesario para alcanzar una mayor reducción de la HbA1c. Dado que las recomendaciones de ESC/EASD se decantan por el uso de iSGLT2 o de GLP-1RA como tratamiento de primera línea, estas guías recomiendan la adición de metformina en segundo lugar, y del fármaco del otro grupo de reciente introducción en tercer lugar, si es necesario. No se ha estudiado todavía la secuencia óptima de adición de la medicación.

## ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Todas las sociedades respaldan el uso de ácido acetilsalicílico para la prevención secundaria de la ECVA en los pacientes con DMT2<sup>4,6-8,40</sup>. Las recomendaciones para el empleo de ácido acetilsalicílico en la prevención primaria son más controvertidas. Aunque la mayor parte de las sociedades recomiendan no utilizar de manera sistemática ácido acetilsalicílico en la prevención primaria, cada una de ellas delimita una pequeña población en la que puede considerarse la posible conveniencia de su uso. Las guías de ACC/AHA, ADA y KDIGO sugieren que puede contemplarse el uso de ácido acetilsalicílico a dosis bajas en los casos de riesgo elevado de ECVA, cuando no hay un aumento del riesgo de hemorragia. Tanto la guía de ACC/AHA como la de ADA incluyen una lista similar de factores de riesgo para identificar a las personas que pueden obtener un mayor beneficio con su uso, que son concretamente las que tienen más de 50 años, con unos antecedentes familiares importantes de ECVA o con comorbilidades no controladas, como hipertensión, hiperlipidemia, tabaquismo o ERC. Las guías de ACC/AHA y de ADA mencionan también el empleo de la puntuación de calcio arterial coronaria como información útil para la toma de esta decisión<sup>41</sup>. En cambio, la guía de ESC/EASD utiliza sus categorías de riesgo (moderado, alto o muy

alto) para definir la población en la que cabe considerar la conveniencia del uso de ácido acetilsalicílico en la prevención primaria. Concretamente, la guía de ESC/EASD no recomienda utilizar ácido acetilsalicílico en las personas de riesgo «moderado». Se puede considerar el uso de ácido acetilsalicílico a dosis bajas en las personas de riesgo «alto» o «muy alto», es decir, las que presentan una DMT2 de larga evolución ( $\geq 10$  años), las que tienen daños de órganos diana o las que presentan 3 o más factores de riesgo CV (edad, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo, obesidad). Aunque estas 3 sociedades se muestran cautas a la hora de avalar el uso de ácido acetilsalicílico y lo hacen tan solo para las personas con un aumento del riesgo de ECVA, esta definición de la población varía en función del método empleado para la estratificación del riesgo. La guía de AACE/ACE no incluye ninguna orientación para el uso de ácido acetilsalicílico en las personas con DMT2<sup>6</sup>. La guía de USPSTF no hace ninguna referencia específica al uso de ácido acetilsalicílico en las personas con DMT2<sup>3</sup>. Sus recomendaciones relativas al uso de ácido acetilsalicílico respaldan en general el empleo en los adultos de 50-59 años de edad con un riesgo de ECVA a 10 años de  $> 10\%$ <sup>2</sup>.

## DMT2 Y RIESGO CV EN PACIENTES CON ERC

Las personas con DMT2 acompañada de una ERC constituyen una población de alto riesgo con unas características únicas. Las guías de ESC/EASD, ADA y KDIGO resaltan el aumento del riesgo CV en las personas con ERC (presencia persistente de una FGe  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y/o albuminuria  $> 30$  mg/g de creatinina) y DMT2<sup>42</sup>. En consecuencia, cada una de esas sociedades recomienda una determinación sistemática como mínimo anual de la FGe y la albúmina urinaria en las personas con DMT2<sup>6,7,10,43</sup>. Las recomendaciones de todas las sociedades avalan el empleo de iSGLT2 para obtener un beneficio tanto renal como CV en las personas con DMT2 y ERC siempre que la FGe sea  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Las guías de ADA y de AACE/ACE recomiendan el uso de determinados iSGLT2 específicos dada la existencia de una evidencia definitiva respecto a un beneficio en los resultados renales en esa población<sup>6,43-45</sup>. Los GLP-1RA son recomendados como tratamiento de segunda línea por todas las sociedades, y la guía de ESC/EASD incluye tan solo una recomendación de clase IIa para estos fármacos<sup>6,7,10,39,43</sup>. Aunque se ha observado que los GLP-1RA aportan un cierto beneficio en cuanto a los marcadores intermedios del riesgo y la enfermedad renal en los ensayos de resultados clínicos CV, por lo que respecta específicamente a la reducción de la albuminuria<sup>46,47</sup>, se están realizando ensayos aleatorizados específicos para evaluar los resultados renales de los GLP-1RA<sup>48</sup>.



## CONCLUSIONES

Las guías y las recomendaciones de consenso para la reducción del riesgo cardiovascular en la DMT2 son, en general, coincidentes por parte de las diversas sociedades profesionales. Continúan existiendo algunas diferencias notables por lo que respecta a la estratificación del riesgo, los objetivos del tratamiento del C-LDL y la presión arterial, y el uso óptimo de los iSGLT2 y los GLP-1RA; sin embargo, estas diferencias son de carácter menor y reflejan la diversidad de interpretaciones de la evidencia y las actualizaciones basadas en el rápido avance de la investigación clínica. A medida que el campo de la reducción del riesgo CV en la DMT2 se ha ampliado exponencialmente a lo largo de la última década, las sociedades profesionales han mantenido posturas coincidentes respecto a la forma de prestar una asistencia óptima a estas personas de alto riesgo.

## APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

La Dra. Kelsey cuenta con el apoyo de una beca de formación 5T32HL069749-18 de los National Institutes of Health (NIH). El Dr. Granger ha recibido subvenciones de investigación de AKROS, Apple, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Duke Clinical Research Institute, la Food and Drug Administration de Estados Unidos, GlaxoSmithKline, Janssen Pharmaceutical Products, L.P., Medtronic Foundation, Novartis Pharmaceuticals y Pfizer; y ha recibido pagos por consultoría de Abbvie, Abiomed, Anthos Therapeutic, LLC, Bayer Corporation, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific Corporation, Bristol Myers

Squibb, CeleCor Therapeutics, Correvio, Espero BioPharma, Janssen Pharmaceutica Products, L.P., Medscape, LLC, Medtronic Inc, Merck, Novo Nordisk, Novartis Pharmaceutical Company, Pfizer, Phillips, Rhoshan Pharmaceuticals, y Roche Diagnostics. La Dra. Green ha recibido ayuda para investigación de Boehringer Ingelheim/Lilly, Sanofi/Lexicon, Merck y Roche; y ha recibido pagos por consultoría de Boehringer Ingelheim/Lilly Alliance, NovoNordisk, AstraZeneca, Pfizer y Hawthorne Effect/Omada. El Dr. Peterson ha recibido ayuda para investigación de Amgen Inc, Janssen Pharmaceutical Products, Bristol Myers Squibb y Esperion; y ha recibido pagos por consultoría de Janssen Pharmaceutical Products, Boehringer Ingelheim, Novartis y Cerner. El Dr. McGuire ha recibido honorarios por la dirección de ensayos clínicos de Boehringer Ingelheim, Sanofi Aventis, Merck & Co, Pfizer, AstraZeneca, Novo Nordisk, Esperion, Lilly USA, Lexicon y CSL Behring; y ha recibido honorarios por consultoría de Lilly USA, Boehringer Ingelheim, Merck & Co, Novo Nordisk, Applied Therapeutics, Metavant, Sanofi Aventis y Afimmune. La Dra. Pagidipati ha recibido subvenciones de investigación de Amgen, Inc., AstraZeneca, Baseline Study LLC, Boehringer Ingelheim, Duke Clinical Research Institute, Eli Lilly & Company, Novartis Pharmaceuticals, Novo Nordisk Pharmaceutical Company, Regeneron Pharmaceuticals, Inc, Sanofi-S.A. y Verily Sciences Research Company; y ha recibido pagos por consultoría de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Esperion Therapeutics, Eli Lilly & Company y Novo Nordisk Pharmaceutical Company. El Dr. Nelson ha declarado que no tiene ninguna relación que declarar de interés respecto al contenido de este artículo.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dra Michelle Kelsey, Duke Clinical Research Institute, Division of Cardiology, Department of Medicine, Duke University Medical Center, 2301 Erwin Road, Durham, North Carolina 27701, Estados Unidos. Correo electrónico: michelle.kelsey@duke.edu. Twitter: @MDKelseyMD, @ajnelson.

## BIBLIOGRAFÍA

1. US Preventive Services Task Force. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016;316:1997-2007.
2. Bibbins-Domingo K. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2016;164:836-845.
3. US Preventive Services Task Force. Screening for prediabetes and type 2 diabetes: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;326:736-743.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2021;45:S144-S174.
5. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract*. 2017;23:1-87.
6. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2020 Executive Summary. *Endocr Pract*. 2020;26:107-139.
7. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the task force for diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2019;41:255-323.
8. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:e177-e232.
9. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2020 Expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: a report of the American College of Cardiology solution set oversight committee. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1117-1145.
10. KDIGO. 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2020;98:S1-S115.
11. KDIGO. 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2021;99:S1-S87.
12. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25B):2935-2959.
13. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:3168-3209.
14. Rana JS, Tabada GH, Solomon MD, et al. Accuracy of the atherosclerotic cardiovascular risk equation in a large contemporary, multiethnic population. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2118-2130.
15. Basu S, Sussman JB, Berkowitz SA, Hayward RA, Yudkin JS. Development and validation of risk equations for complications of type 2 diabetes (RECODE) using individual participant data from randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:788-798.

16. Sattar N, Rawshani A, Franzén S, et al. Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risks. *Circulation*. 2019;139:2228-2237.
17. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 5. Facilitating behavior change and well-being to improve health outcomes: standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2021;45:S60-S82.
18. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extravirgin olive oil or nuts. *N Engl J Med*. 2018;378:e34.
19. Gonzalez-Campoy JM, St Jeor ST, Castorino K, et al. Clinical practice guidelines for healthy eating for the prevention and treatment of metabolic and endocrine diseases in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists/ the American College of Endocrinology and the Obesity Society. *Endocr Pract*. 2013;19(Suppl 3):1-82.
20. Sesso HD, Christen WG, Bubes V, et al. Multivitamins in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308:1751-1760.
21. Macpherson H, Pipingas A, Pase MP. Multivitamin-multimineral supplementation and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2013;97:437-444.
22. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Behavioral counseling interventions to promote a healthy diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults with cardiovascular risk factors: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2020;324:2069-2075.
23. Truman BI, Smith-Akin CK, Hinman AR, et al. Developing the guide to community preventive services—overview and rationale. The Task Force on Community Preventive Services. *Am J Prev Med*. 2000;18:18-26.
24. Balk EM, Earley A, Raman G, Avendano EA, Pittas AG, Remington PL. Combined diet and physical activity promotion programs to prevent type 2 diabetes among persons at increased risk: a systematic review for the community preventive services task force. *Ann Intern Med*. 2015;163:437-451.
25. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and metaanalysis. *Lancet*. 2016;387:957-967.
26. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:435-443.
27. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *JAMA*. 2015;313:603-615.
28. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and Bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation*. 2011;123:2799-2810.
29. Basu S, Sussman JB, Rigdon J, Steimle L, Denton BT, Hayward RA. Benefit and harm of intensive blood pressure treatment: derivation and validation of risk models using data from the SPRINT and ACCORD trials. *PLoS Med*. 2017;14:e1002410.
30. Phillips RA, Xu J, Peterson LE, Arnold RM, Diamond JA, Schussheim AE. Impact of cardiovascular risk on the relative benefit and harm of intensive treatment of hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1601-1610.
31. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:e127-e248.
32. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 ACC/AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:e285-e350.
33. Wanner C, Tonelli M. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014;85:1303-1309.
34. Nelson AJ, Pagidipati NJ, Aroda VR, et al. Incorporating SGLT2i and GLP-1RA for cardiovascular and kidney disease risk reduction: call for action to the cardiology community. *Circulation*. 2021;144:74-84.
35. Patel KV, de Albuquerque Rocha N, McGuire DK. Diabetes medications and cardiovascular outcome trials: lessons learned. *Cleve Clin J Med*. 2017;84:759-767.
36. Crowley MJ, McGuire DK, Alexopoulos AS, et al. Effects of liraglutide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes patients with and without baseline metformin use: post hoc analyses of the LEADER trial. *Diabetes Care*. 2020;43:e108-e110.
37. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2018 ACC expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:3200-3223.
38. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2021;45:S125-S143.
39. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, 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-e324.
40. Cosentino F, Ceriello A, Baeres FMM, et al. Addressing cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus: a report from the European Society of Cardiology Cardiovascular Roundtable. *Eur Heart J*. 2018;40:2907-2919.
41. Dimitriu-Leen AC, Scholte AJ, van Rosendaal AR, et al. Value of coronary computed tomography angiography in tailoring aspirin therapy for primary prevention of atherosclerotic events in patients at high risk with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2016;117:887-893.
42. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a metaanalysis. *Lancet*. 2012;380:1662-1673.
43. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic kidney disease and risk management: standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2021;45:S175-S184.
44. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436-1446.
45. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295-2306.
46. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:131-138.
47. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:839-848.
48. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, 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.

---

**PALABRAS CLAVE** guías, prevención, diabetes mellitus tipo 2