

Enfermedad Cardiovascular en la Diabetes Mellitus

La presente reseña es una actualización clínica de la enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus

Autor: Low Wang C, Hess C, Goldfine A y colaboradores *Circulation* 133(24): 2459-2502, Jun 2016

Página 1

► Introducción

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) es la principal causa de muerte y de discapacidad en las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DBT2). Las manifestaciones principales de la ECVA en la diabetes mellitus (DBT) comprenden la aterosclerosis avanzada, manifestada por enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico, enfermedad arterial periférica e insuficiencia cardíaca. En estos pacientes, la ECVA se produce 14.6 años antes, en los pacientes con DBT2 con mayor gravedad y con una distribución más difusa que en las personas sin DBT2. En los pacientes con DBT2, el mayor riesgo de mortalidad total y por ECVA se observa especialmente a menor edad, con hiperglucemia marcada y complicaciones renales.

En esta reseña se analizaron los mecanismos de la ECVA y la insuficiencia cardíaca, la farmacoterapia y las pruebas recientes de las normas vigentes sobre el tratamiento de la enfermedad cardiovascular en la DBT2.

la Enfermedad CV aterosclerótica, se produce 14.6 años antes, en los pacientes con DBT2 con mayor gravedad y con una distribución más difusa que en las personas sin DBT2.

► Mecanismos fisiopatológicos de la ECVA y la insuficiencia cardíaca en la DBT2

Múltiples factores fisiopatológicos, celulares y moleculares, participan en la ECVA. Los pacientes con DBT2 tienen placas ateroscleróticas más grandes, mayor volumen del ateroma y un diámetro más reducido de la luz de las arterias coronarias respecto de aquellas sin la enfermedad. Entre los procesos que contribuyen a la ECVA en la DBT se hallan la hiperglucemia, la resistencia a la insulina o la hiperinsulinemia, la dislipidemia, la inflamación, las especies reactivas de oxígeno, la disfunción endotelial, la hipercoagulabilidad y la calcificación vascular.

La patogénesis de la miocardiopatía diabética es compleja y multifactorial e involucra principalmente a la hiperglucemia y la resistencia a la insulina, pero también pueden intervenir las alteraciones en el metabolismo, la función y la estructura celular, la neuropatía autonómica y la desregulación neurohormonal.

► Reducción del riesgo de ECVA en la DBT

El enfoque terapéutico individual de los factores de riesgo cardiovascular reduce el riesgo de ECVA en la DBT, pero su tratamiento simultáneo puede actuar de manera sinérgica para reducir aún más los eventos cardiovasculares. Las pruebas de la reducción del riesgo de ECVA en la DBT por el enfoque en los factores individuales de riesgo provienen de ensayos clínicos que utilizaron hipolipemiantes, antihipertensivos, hipoglucemiantes, aspirina o modificaciones en el estilo de vida.

En estudios clínicos aleatorizados se comprobaron de manera sólida los beneficios de la terapia con estatinas en la reducción de las tasas de ECVA en la DBT y algunos de sus efectos favorables se atribuyen a las propiedades antiinflamatorias de estos agentes. Se documentó una reducción del 21% en los eventos vasculares graves con una disminución de 1 mmol/l en los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad, independientemente de los antecedentes de enfermedad vascular, el sexo, la edad, el índice de masa corporal, la presión arterial sistólica o diastólica basal, el tabaquismo, la tasa de filtración glomerular, las concentraciones de colesterol o el riesgo anual predicho de eventos vasculares graves. Si bien se comprobó que las estatinas ejercen beneficios en la reducción de los eventos vasculares y la mortalidad en los pacientes con o en riesgo de ECVA, estos agentes también aceleraron levemente la aparición de DBT en personas con factores preexistentes de riesgo.

No obstante, los autores consideran que, en vista de los múltiples tratamientos existentes para la DBT y la importancia de la reducción de los eventos cardiovasculares, no debe evitarse el uso de estatinas cuando estas están indicadas por el riesgo de DBT. El riesgo de aparición de DBT parece estar relacionado con la potencia de las estatinas y la dosis. Los mecanismos celulares involucrados en la mayor incidencia de DBT no se dilucidaron completamente. En conjunto, si bien hay riesgo de esta enfermedad con la terapia con estatinas, este es compensado con los beneficios cardiovasculares. A pesar de la eficacia de las estatinas en la reducción del riesgo de ECVA en la DBT, persiste un riesgo cardiovascular residual y pueden requerirse otros hipolipemiantes.

La hipertensión arterial aumenta el riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares en la DBT y su control

permite la reducción en el riesgo. Los *Standards of Medical Care for Diabetes de la American Diabetes Association (ADA)* de 2016, la *Scientific Statement Update de la American Heart Association (AHA)/ADA* de 2015 y las normas recientes de la AHA para la reducción del riesgo cardiovascular recomiendan alcanzar un valor de presión arterial sistólica < 140 mm Hg y < 90 mm Hg para la presión arterial diastólica. La terapia antihipertensiva inicial debe incluir un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un bloqueante del receptor de angiotensina ante la intolerancia del primero o para la protección renal. Si no se logra el control de la presión arterial, el próximo paso debe incluir un diurético tiazídico o un bloqueante de los canales de calcio. En opinión de los autores, sería razonable considerar como objetivo terapéutico un valor de presión arterial < 120/80 mm Hg en los pacientes con DBT, especialmente en presencia de enfermedad renal o aumento del riesgo de ACV, con precaución en aquellos con síntomas de hipotensión o que requieren múltiples agentes hipotensores.

La activación plaquetaria y la aterotrombosis cumplen un papel fundamental en el síndrome coronario agudo, los eventos cerebrovasculares y la formación y la progresión de las placas ateroscleróticas. Los beneficios de la aspirina en los pacientes con enfermedad vascular previa o aguda se evaluaron por primera vez en los ensayos clínicos controlados con placebo publicados hace más de 20 años y que involucraron aproximadamente 100 000 sujetos. Los metanálisis de estas investigaciones demostraron claramente los beneficios de la aspirina para la prevención secundaria en los pacientes con alto riesgo atribuido a enfermedad cardiovascular establecida. Aunque el beneficio de la aspirina está bien establecido en la prevención secundaria, es menos claro en la prevención primaria de la ECVA en los pacientes con DBT. Los *Standards of Medical Care for Diabetes* de la ADA de 2016 y las recomendaciones de la AHA y la *American College of Cardiology Foundation* coinciden en la utilización de dosis bajas de aspirina en los pacientes con DBT y mayor riesgo cardiovascular (riesgo a 10 años > 10%) o riesgo intermedio, pero no para aquellos con bajo riesgo de ECVA (riesgo a 10 años < 5%). No se cuenta con pruebas de ensayos clínicos que avalen estas recomendaciones. En las personas con DBT y antecedentes de ECVA está establecida la prevención secundaria con aspirina en dosis de 75 mg a 162 mg por día. La terapia antiplaquetaria dual es recomendable por hasta un año después de un síndrome coronario agudo.

Son importantes las modificaciones en el estilo de vida mediante un programa intensivo que incluya asesoramiento nutricional, actividad física y cambios conductuales para el control del peso, de los factores de riesgo cardiovascular y la glucemia en los pacientes con DBT. Las intervenciones en el estilo de vida deben recomendarse en todos los pacientes con DBT, en riesgo de ECVA y en aquellos con ECVA conocida.

Con respecto al control glucémico, en los pacientes con DBT2 de diagnóstico reciente, con un grado de hiperglucemia leve a moderado, es posible el logro de los objetivos glucémicos con intervenciones en el estilo de vida, sin necesidad de utilizar hipoglucemiantes. La disminución en la glucemia permite el alivio de los síntomas inmediatos de la hiperglucemia (poliuria, polidipsia y pérdida de peso) y la enfermedad microvascular a largo plazo, pero hay menos datos sobre los efectos sobre el riesgo cardiovascular e, incluso, un riesgo teórico de exacerbación de los factores de riesgo cardiovascular o la enfermedad cardiovascular *per se*. El control glucémico intensivo reduce el riesgo relativo de infarto de miocardio no mortal y de eventos coronarios en aproximadamente un 15%, pero no se documentaron efectos sobre la mortalidad total en metanálisis de múltiples ensayos clínicos aleatorizados. Los estudios epidemiológicos demostraron una elevada prevalencia de enfermedad cardiovascular en personas tratadas con insulina, aunque estos datos pueden ser consecuencia de un sesgo debido a que la insulina suele utilizarse en mayor medida en las personas con DBT más grave y de larga data, que coincide con los factores que aumentan el riesgo cardiovascular.

El *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)* demostró un beneficio cardiovascular para la metformina en un número relativamente escaso de pacientes, en tanto que en estudios epidemiológicos se señaló un incremento en el riesgo cardiovascular con las sulfonilureas, no demostrado en el UKPDS. Mientras que las tiazolidinedionas pueden aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) parecen incrementar el riesgo de internación por insuficiencia cardíaca, sin efectos sobre los eventos adversos cardiovasculares graves. La empaglifozina, un inhibidor del cotransportador 2 de glucosa y sodio (SGLT2), produjo una disminución en el riesgo cardiovascular, pero se desconoce si es un efecto de clase o vinculado con la droga. Algo similar parece ocurrir con la liraglutida, agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1). Las investigaciones actuales avalan el uso de empaglifozina para reducir el riesgo cardiovascular, en tanto que los inhibidores de SGLT2 podrían ser de elección con respecto a otras clases de drogas, pero deben considerarse las comorbilidades y las complicaciones.

► Tratamiento de la DBT en el marco de la ECVA y la insuficiencia cardíaca

Debido a que la DBT2 conlleva mayor riesgo de ECVA, la mayoría de los pacientes diabéticos sin ECVA se consideran en la categoría de riesgo moderado o alto. En todos los casos se deben realizar modificaciones en el estilo de vida. Los hipoglucemiantes deben seleccionarse individualmente, con especial precaución en el tratamiento de las personas mayores. Ante la ECVA establecida, los autores recomiendan una estrategia terapéutica que se enfoque en la reducción del riesgo cardiovascular. Con respecto al control glucémico, en la prevención secundaria (enfermedad coronaria o carotídea) los investigadores recomiendan valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) de un 7% o menos si se toleran múltiples agentes hipoglucemiantes y si el tratamiento con múltiples fármacos no disminuye la intensidad del riesgo cardiovascular; de lo contrario, valores de un 7.5% o menos. También recomiendan como meta un nivel de HbA_{1c} de 7% o menos en los pacientes con alto riesgo de ECVA, si se logra con hipoglucemia mínima, y de un 6.5% o menos en

aquellos con riesgo moderado de ECVA, con valores mínimos de hipoglucemia para reducir las complicaciones microvasculares que pueden contribuir con la reducción de la ECVA. Los datos existentes que avalan el efecto de los hipoglucemiantes en la reducción de la enfermedad microvascular, que tiene un impacto directo sobre el riesgo cardiovascular (en especial, la microalbuminuria) y, eventualmente, en la disminución a largo plazo de la ECVA en 20 años, deben sopesarse con los potenciales efectos agudos de los episodios hipoglucémicos, el mayor riesgo de enfermedad cardíaca (tiazolidinedionas y, potencialmente, algunos inhibidores de la DPP-4) y el aumento de peso (sulfonilureas, insulina). Junto con las intervenciones en el estilo de vida, la terapia farmacológica hipoglucémica de primera línea debe ser la metformina si la función renal es adecuada. En los pacientes con hiperglucemia persistente, a pesar de la adhesión a las modificaciones en el estilo de vida y la metformina, deben considerarse los inhibidores de SGLT2 o los agonistas del receptor GLP-1. En los casos de DBT e insuficiencia cardíaca se prefiere el tratamiento con el SGLT2, empaglifozina, que se asoció con la reducción en las internaciones por insuficiencia cardíaca, pero deben evitarse las tiazolidinedionas. Por último, la metformina puede utilizarse con precaución en los pacientes con insuficiencia cardíaca con función renal estable y perfusión renal adecuada.

♦ SIIC- Sociedad Iberoamericana de Información Científica

