

La diabetes mellitus tipo 2 y el fallo cardiaco



Leticia Hernández Dávila, MD FACE

Endocrinóloga Clínica

Aspectos epidemiológicos

Las principales causas de muerte en Puerto Rico son las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y la diabetes mellitus tipo 2. De acuerdo con los datos de los Centros para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) hay una alta prevalencia de diabetes mellitus [16.7%; (CI -*confidence interval*-.: 15.6-17.8)] y de enfermedades cardiovasculares [9.6%; CI: 8.7-10.6)].¹

La coexistencia de enfermedades cardiovasculares y de diabetes mellitus en nuestros pacientes es común, inclusive en pacientes jóvenes. Sabemos que los mecanismos de la enfermedad cardiovascular y de la diabetes mellitus están interrelacionados y que el riesgo de padecer una de estas condiciones aumenta si ya se padece una de las dos condiciones. El estudio Framingham encontró un riesgo 2 veces mayor de desarrollar fallo cardiaco en varones con diabetes mellitus y 5 veces mayor en mujeres con diabetes mellitus; este aumento de riesgo también es consistente en otros estudios observacionales. La presencia de ambas condiciones se relaciona con una mayor morbilidad y mortalidad.²

Factores de riesgo asociados a la diabetes

Entre los factores que se asocian a un aumento en riesgo de fallo cardiaco en pacientes con diabetes mellitus se encuentran: la edad, la duración de diabetes mellitus, el nivel de control glucémico, la presencia de complicaciones microvasculares –en particular la albuminuria– y la existencia de otras comorbilidades como la obesidad, la hipertensión arterial y la enfermedad vascular periférica.

En particular, la hiperglucemia y la hiperinsulinemia se relacionan con un aumento en la proliferación del músculo liso, con hipertrofia del ventrículo izquierdo,

con rigidez arterial, con disfunción sistólica y diastólica, con inflamación, con presencia de partículas más pequeñas y aterogénicas de lipoproteína de baja densidad y con disfunción endotelial, entre otros. La resistencia a la insulina promueve la utilización de ácidos grasos como fuente de energía, y un aumento en la lipotoxicidad. La formación de productos avanzados de glucosilación también se relaciona con un aumento en la rigidez del ventrículo izquierdo y con una disminución en óxido nítrico. Además, la hiperinsulinemia se relaciona con la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y con cambios en el metabolismo del calcio.

Estudios anteriores como el *ACCORD* (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*)³ y el *UKPDS* (*UK Prospective Diabetes Study*)⁴ postularon que un control glucémico estricto podría aumentar la mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus (*ACCORD*) o ser ineficaz para reducirla (*UKPDS*). Estos hallazgos demostraron la necesidad de tener que evaluar concienzudamente los cambios que ocurren en el paciente con diabetes mellitus y que contribuyen a la morbilidad y mortalidad cardiovascular. El desarrollo de otros estudios para evaluar la seguridad cardiovascular de las terapias para el manejo de la diabetes mellitus sugiere que el mecanismo de acción de los medicamentos utilizados puede ser clave en términos de morbilidad y mortalidad cardiovascular.⁵

Efectos de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) en pacientes con fallo cardiaco

Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa permiten la reabsorción de glucosa a nivel del túbulo proximal del riñón. Estos medicamentos han mostrado un efecto cardioprotector en pacientes de alto riesgo

cardiovascular. Sin embargo, al evaluar los diferentes medicamentos disponibles, los resultados no han sido consistentes en términos de su protección en la combinación de infarto no-fatal, apoplejía-no-fatal y muerte cardiovascular, o en estos factores de forma individual. Por ello, no podemos considerar la existencia de un efecto de clase. Sin embargo, sí se ha encontrado un beneficio consistente al evaluar el efecto de los diferentes medicamentos disponibles en términos de fallo cardiaco.

El primero de estos medicamentos en mostrar este efecto ha sido **empagliflozina** en el estudio *EMPA-REG OUTCOME*⁶ (2015). En dicho estudio se observó una reducción de riesgo relativo del 35% (cociente de riesgo: 0.65; 95% CI: 0.50 a 0.85; P=0.002) en términos de hospitalizaciones por fallo cardiaco en pacientes con diabetes mellitus mayores de 18 años con enfermedad cardiovascular establecida tratados con empagliflozina vs. placebo. Recientemente, en el estudio *EMPEROR-Reduced*⁷ se observó la reducción de un 25% en la combinación de mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por fallo cardiaco en pacientes con fallo cardiaco con y sin diabetes mellitus tratados con empagliflozina. Además, se encontró una disminución del 31% de hospitalizaciones por fallo cardiaco en estos pacientes comparados con aquellos tratados con placebo.

Los estudios *CANVAS* y *CANVAS-Renal*⁸ mostraron una reducción del 33% en hospitalizaciones por fallo cardiaco en pacientes tratados con **canagliflozina** vs. placebo.


La **dapagliflozina** mostró una reducción en hospitalizaciones por fallo cardiaco en pacientes con diabetes mellitus en el estudio *DECLARE-TIMI 58* y en pacientes con y sin diabetes mellitus en el estudio *DAPA-HF* (cociente de riesgo: 0.73; 95% CI: 0.61 a 0.88)¹⁰.

El último inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 disponible en el mercado, **ertugliflozina**, también logró mostrar una reducción en hospitalizaciones por fallo cardiaco en el estudio *VERTIS-CV*.¹¹

Hasta la fecha solo el medicamento **dapagliflozina** ha recibido la aprobación de la FDA para el tratamiento de fallo cardiaco en pacientes con y sin diabetes mellitus.

Comentario

Algunos de los mecanismos sugeridos para explicar el beneficio de estos hallazgos son los siguientes: disminución de peso y grasa visceral, y aumento en natriuresis, que resultan en disminución de la presión sanguínea y de volumen. Los cambios en volumen, a su vez, se asocian a disminución en la precarga. La glucosuria puede reducir los niveles de ácido úrico.

Estos medicamentos también aumentan los niveles de sodio a la mácula densa, lo que provoca constricción de la arteriola aferente y disminución de la presión intraglomerular, lo que, a su vez, redundaría en disminución de albuminuria y en inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona.¹² 

Referencias

1. CDC, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Prevalence & Trends Data [online]. 2015. [accessed Oct 8, 2020]. URL: <https://www.cdc.gov/brfss/brfssprevalence/>.
2. Kelly HC, Abel ED. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Impact of Glucose Lowering Agents, Heart Failure Therapies and Novel Therapeutic Strategies. *Circ Res*. 2019 Jan 4; 124(1): 121-141.
3. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. *NEJM*. 2008 Jun 12; 358(24):2545-59.
4. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12; 352(9131):837-53.
5. Johnson JA et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ*. 2007 Sep 8; 335(7618): 497.
6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in DM2. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128.
7. Packer M, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383:1413-1424
8. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, et al. Group CPC Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377:644-657.
9. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-357.
10. McMurray JJV, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381:1995-2008.
11. Cannon CP, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2020; 383: 1425-1435.
12. Yuliya L, Petter B, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporte-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications and Summary of Clinical Trials. *Circulation*. 2017 Oct 24; 136(17): 1643-1658.