

Editorial

# Fármacos que mejoran el pronóstico cardiovascular en diabetes y los cardiólogos aún no usamos

## Drugs That Improve Cardiovascular Prognosis in Diabetes and Are Not Yet Used by Cardiologists

Almudena Castro<sup>a,\*</sup> y Domingo Marzal<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Sección Unidad Rehabilitación Cardíaca, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Virgen del Mar, Madrid, España

<sup>c</sup>Dirección de Innovación y Estrategia Médica Digital, Sanitas, Madrid, España



Historia del artículo:

On-line el 27 de julio de 2018

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es hoy uno de los problemas de salud de más prevalencia en el mundo. Según datos estimados, en el mundo hay 246 millones de personas que padecen DM2, y esta cifra puede llegar a duplicarse para 2025. Centrándonos en la población con enfermedad cardiovascular (CV), todos los registros arrojan cifras cercanas al 35% de pacientes con enfermedad CV establecida que además tienen DM2<sup>1</sup>.

Recientemente, un equipo multidisciplinario de cardiólogos, endocrinólogos y nefrólogos ha publicado el monográfico «Diabetes tipo 2 en prevención secundaria. Recomendaciones de tratamiento»<sup>2</sup>. En ese trabajo se hace una extensa revisión sobre la seguridad CV de los fármacos antidiabéticos (AD) y se pone de manifiesto que con 2 grupos de ellos se ha demostrado reducción de eventos CV e incluso de la mortalidad CV: los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1).

Es llamativo que estos resultados no hayan tenido impacto en el mundo de la cardiología a pesar de que, como se ha mencionado, aproximadamente el 35% de los pacientes que tratamos en prevención secundaria (P2) padecen DM2<sup>1</sup> y su riesgo de mortalidad es por lo menos 3 veces mayor que el de los pacientes en P2 sin DM2<sup>3</sup>. Es más, alrededor del 40% de los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC)<sup>4</sup> tienen DM2 y esta condición confiere significativamente más riesgo de hospitalizaciones por IC, muerte CV y muerte por cualquier causa<sup>4</sup>. Esta tibia respuesta de los cardiólogos hasta la fecha se debe superar porque la DM2 confiere un peor pronóstico a nuestros pacientes y ahora tenemos herramientas terapéuticas para mejorarlo<sup>5,6</sup>.

La realidad es que, hasta hace poco, solo con el control multifactorial, especialmente del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y la presión arterial (PA), se había demostrado una reducción de la morbimortalidad CV en los pacientes con DM2 y alto riesgo CV<sup>7</sup>. Fue en septiembre de 2015 cuando se inició el cambio del paradigma en el tratamiento del paciente con DM2 en P2. Por primera vez un AD, empagliflozina, mostraba en un ensayo clínico aleatorizado una reducción de la mortalidad CV y por cualquier causa,

una reducción de eventos CV mayores<sup>8</sup>, hospitalización por IC y disminución de la progresión e incluso regresión de la enfermedad renal<sup>9</sup>. Lo más sorprendente fue que estos beneficios eran independientes de la concentración de glucohemoglobina (HbA<sub>1c</sub>) que los pacientes alcanzaron en el estudio.

Seis meses después, se publicó otro estudio en el que el tratamiento con liraglutida produjo una reducción significativa de la mortalidad CV y de los eventos vasculares mayores en la misma población de pacientes con DM2 en P2, y de nuevo estos beneficios eran independientes de las cifras de HbA<sub>1c</sub> alcanzadas<sup>10</sup>. La semaglutida, meses más tarde, y la canagliflozina, en 2017, mostraron también una reducción en el objetivo compuesto de muerte, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal, sin que este beneficio estuviera relacionado con la cifra de HbA<sub>1c</sub><sup>11,12</sup>.

Este es el cambio del paradigma: la reducción de las complicaciones CV y la mortalidad de los pacientes con DM2 y enfermedad CV va más allá del control glucémico y parece más relacionada con el beneficio específico proporcionado por estos fármacos en el corazón, el estado hemodinámico, la nefroprotección y la regresión de la aterosclerosis. El enfoque glucocéntrico del paciente con DM2 se desmonta y cobra más fuerza el enfoque multifactorial y sobre todo la evidencia del beneficio CV aportado por estos 4 fármacos: la empagliflozina, la liraglutida, la semaglutida y la canagliflozina.

La consecuencia de esta ruptura en el abordaje de la diabetes va más allá de lo anteriormente mencionado. A partir de ahora existe una implicación ineludible en conocer los fármacos que pueden disminuir el riesgo CV de estos pacientes, de manera más contundente incluso que otros fármacos usados hoy en P2 con menos evidencia de beneficio, y no privarles de ellos.

Se hace necesario, por lo tanto, la concienciación de diferentes especialistas sobre la necesidad de incorporar estos fármacos al arsenal terapéutico de la P2 más allá de considerarlos fármacos AD y, más importante aún, interiorizar que entre todos debemos asumir el control y el tratamiento integral de estos pacientes trabajando de la mano: cardiólogos, endocrinólogos, nefrólogos e internistas, pero sobre todo contando con el médico de familia para lograr la continuidad asistencial tan necesaria para esta población de pacientes.

\* Autor para correspondencia: General Pardiñas 12 6D, 28001 Madrid, España.  
Correo electrónico: [almudenacastro@gmail.com](mailto:almudenacastro@gmail.com) (A. Castro).

El conocimiento de los mecanismos de acción por los cuales estos fármacos producen beneficio CV está por dilucidar. Se abre por ello un tiempo de investigación formidable, durante el cual se dará respuesta a muchas preguntas que hoy están por resolver. Más allá de conocer el mecanismo de acción de estos fármacos, se hace necesario demostrar varios efectos. En primer lugar, si la reducción de riesgo CV se da solo en población con DM2 o se extiende a población no diabética y si la reducción del riesgo CV se extiende únicamente a población en P2 o también a población en prevención primaria. En segundo lugar, si la cardioprotección que producen los iSGLT2 en la IC se da en la IC con fracción de eyección reducida, con fracción de eyección conservada o en ambas. Por último, es importante conocer si el efecto potencialmente antiateroesclerótico de arGLP-1 se suma al efecto cardioprotector de los iSGLT2 en disminución de la IC. En definitiva, tiempos de cambio en la P2 y tiempos de cambio para el cardiólogo. Nueva era, nuevos fármacos para mejorar el pronóstico CV de nuestros pacientes. No debemos mirar a otro lado y limitar el acceso de nuestros pacientes a fármacos que indudablemente mejoran su pronóstico.

#### CONFLICTO DE INTERESES

A. Castro declara ingresos por ponencias y asesorías de Boehringer Ingelheim, Janssen, Novo Nordisk, Amgen, Sanofi, Novartis, MSD y Menarini. D. Marzal declara no tener conflicto de intereses.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Cordero A, Galve E, Bertomeu V, et al. Tendencias en factores de riesgo y tratamientos de pacientes con cardiopatía isquémica estable atendidos en consultas de cardiología entre 2006 y 2014. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:401–407.
2. Castro A, Marzal D. Diabetes tipo 2 en prevención secundaria. Recomendaciones de tratamiento. *SEC Monogr.* 2018;6:1–38.
3. Kengne AP, Turnbull F, MacMahon S. The Framingham Study, diabetes mellitus and cardiovascular disease: turning back the clock. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53:45–51.
4. Dauriz M, Targher G, Laroche C, et al. Association between diabetes and 1-year adverse clinical outcomes in a multinational cohort of ambulatory patients with chronic heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Diabetes Care.* 2017;40:671–678.
5. Dalama B, Mesa J. Nuevos hipoglucemiantes orales. riesgo cardiovascular. Cruzando la frontera metabólica. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:1088–1097.
6. Simó R, Hernández C. Nuevos tratamientos para la diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular. La revolución ya ha empezado. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:1005–1007.
7. Gæde 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.
8. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117–2128.
9. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:323–334.
10. Marso SP, Daniels GH, Brown Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311–322.
11. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834–1844.
12. Neal B, Perkovi B, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644–657.