

Artículo de Revisión

Cambios de paradigma en cardiología en 2018. LIPIDOS. De la genética a la clínica aplicada. DIABETES. De la tormenta perfecta a un futuro con esperanza.

Changes of paradigm in cardiology in 2018. LIPIDS. From genetics to applied clinics; DIABETES. From the perfect storm to a hopeful future

Jorge O. Vilariño, Carlos A. Ingino

Instituto FLENI, Universidad el Salvador (USAL). Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 4 de Enero de 2018
Aceptado después de revisión el
27 de Enero de 2017
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener
conflicto de intereses

Palabras clave:

Lípidos. Diabetes.
Epidemias mellizas.
Randomización mendeliana.

Keywords:

Lipids. Diabetes.
Twin epidemics.
Mendelian randomization.

RESUMEN

Dos de las afecciones en que más se ha avanzado en los últimos años en el conocimiento, diagnóstico y tratamiento en Cardiología, lo constituyen los Lípidos y la Diabetes. No obstante los notables progresos en diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares se espera un incremento de las mismas, el que se debería fundamentalmente al fuerte incremento de las epidemias mellizas (obesidad y diabetes).

En esta revisión se presentan evidencias en el área de los Lípidos sobre el avance logrado en el camino recorrido desde la genética a la clínica aplicada, con las implicancias terapéuticas que se obtuvieron a partir del descubrimiento de nuevas mutaciones protectoras a partir de la Randomización Mendeliana en el diseño de los estudios clínicos.

La diabetes es una epidemia mundial, con fuerte crecimiento global. Es una entidad de muy alto riesgo cardiovascular, según sea el tiempo de evolución y los órganos comprometidos, lo cual sitúa a la enfermedad como "una tormenta perfecta", con la necesidad de alcanzar en ella la triple meta terapéutica (niveles óptimos en el manejo de los lípidos, HbA1c y presión arterial) en esta patología en expansión.

Changes of paradigm in cardiology in 2018. LIPIDS. From genetics to applied clinics; DIABETES. From the perfect storm to a hopeful future

ABSTRACT

Two of the diseases that have most advanced in recent years in knowledge, diagnosis and treatment in Cardiology, are Lipids and Diabetes. In spite of the remarkable advancements in the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases, an increase is expected for them, which would be essentially owing to the strong increase in the twin epidemics (obesity and diabetes).

In this review, we present evidence in the area of Lipids, on the advancement achieved in the road travelled from genetics to applied clinics, with the therapeutic implications obtained from the discovery of new protective mutations from Mendelian Randomization in the design of clinical studies.

Diabetes is a world epidemic, with strong global growth. It is an entity of very high cardiovascular risk, according to the time of evolution and the affected organs, which would make "a perfect storm" of the disease, with the requirement to reach the triple therapeutic goal (optimal levels of lipid, HbA1c and blood pressure management) in this expanding pathology.

INTRODUCCIÓN

Dos de las afecciones, en cardiología, en las que más se ha avanzado en los últimos años en conocimiento, diagnóstico y tratamiento, lo constituyen los Lípidos y la Diabetes.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen la principal causa de morbimortalidad mundial, situando al infarto de miocardio como principal causa y al accidente cerebrovascular como la tercera causa de muerte mundial, duplicando entre ambas por más del doble a todos los cánceres¹.

A pesar de los avances en diagnóstico y tratamiento de las ECV se espera un incremento de las mismas, estimándose para el año 2025 la cifra de 25 millones de eventos CV. Este aumento importante se desarrollará fundamentalmente en países de medianos ingresos, con reducción de eventos en países de altos ingresos. Dicho incremento se debe fundamentalmente al fuerte incremento de las epidemias mellizas que constituyen la obesidad y la diabetes¹.

En nuestro país uno de los estudios que refleja este crecimiento epidemiológico de las epidemias mellizas lo constituye el *Estudio Venado Tuerto 2*, publicado en la revista de la asociación Latinoamericana de Diabetes en el 2014. Se trata de un estudio multietápico con un seguimiento de 13 años, de 1997 al 2010, que refleja un crecimiento en la prevalencia de la obesidad del 25% (incidencia de 26.9 al 33.1%) y de la diabetes de 36% (del 7.7 al 10.8% de prevalencia), además de un incremento de las dislipidemias de 37.7% e hipertensión arterial de 43.3%. (Tabla 1)

LIPIDOS 2018. De la genética a la clínica aplicada.

Una de las disciplinas que más progresó en los últimos años fue el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias. Ya el reconocido estudio *INTERHEART*³ estudio epidemiológico multiétnico efectuado en los 5 continentes demostró que son 9 los factores de riesgo para el Infarto de Miocardio. Entre ellos el más importante es la relación Apo B/Apo A1 (refleja no solo la cantidad sino la calidad de los lípidos), seguido por la hipertensión arterial, el tabaquismo, la diabetes, la obesidad abdominal, el stress psicosocial, el consumo de frutas y vegetales, alcohol y el nivel de ejercicio realizado, estos 3 últimos como factores positivos saludables. Este estudio nuevamente demostró que la dislipidemia es el principal factor de riesgo del IAM, así como el estudio *INTERSTROKE* probó que son 10 los factores de riesgo principales del ACV, siendo la hipertensión arterial el más importante de ellos⁴.

Una de las décadas con mayor avance en medicina es la comprendida entre los años 1969 al 1979, con el advenimiento del by pass coronario con Rene Favalaro en 1969, el descubrimiento de Goldstein y Brown de los receptores LDL hepáticos en el año 1974, hecho que más tarde le significara el premio Nobel de Medicina, y el seminal descubrimiento de Akira Endo en 1976 de la primera estatina denominada Copectina. Posteriormente, en 1987 se aprobó la primera estatina para uso clínico en USA, la Lovostatina, y se publicó en 1994 el primer estudio que demostró eficacia y seguridad de las estatinas, el *estudio 4S*, efectuado con Simvastatina.

Las estatinas constituyen uno de los pilares fundamentales del tratamiento CV y el meta-análisis del *CTT* (*Cholesterol Treatment Trialists'*) demostró su eficacia, al probar que dosis moderadas de las mismas lograban bajar 40 mgr el LDL colesterol y reducir 22% los eventos cardiovasculares, mientras que el tratamiento intensivo reduce 80 a 100 mgr el LDL y disminuye eventos CV relativos de hasta un 50%. Esto lo demostraron numerosos estudios, tanto en prevención secundaria, como en primaria, pero a pesar del tratamiento actual con estatinas, sea moderado o intensivo, hoy existe un riesgo residual o persistente del 70% en el tratamiento moderado y del 50% en el tratamiento intensivo⁵.

Otro concepto novedoso y que reafirma este cambio de paradigma, es diferenciar el nivel de colesterol "normal" (200 mg) del colesterol "ideal u optimo" (<160 mg). Al respecto, el estudio *MRFIT*, que incluyó 361.000 hombres en USA, relacionó los niveles de colesterol con la mortalidad coronaria y demostró que con niveles de colesterol de 280 mg había un incremento de 14 veces del riesgo de ECV; con niveles de 240 mg, de 8 veces; con 200 mg, de 4 veces; y con menos de 160 mg, el riesgo era menor a 2 veces. El dato claramente muestra que el nivel de colesterol de 200 mg (referencia en la mayoría de laboratorios de nuestro país y que deviene del clásico *estudio Framingham*) no es el exigible, y que en la población general adulta los valores ideales u óptimos donde no existe evidencia de patología, ni aterosclerosis subclínica están por debajo. Otro estudio que reafirma este concepto es el de Sachdeva con más de 136.000 infartos de miocardio, en el que 75% tenían al ingreso valores de LDL <130 mgr (colesterol total promedio 193 mgr). El dato demuestra que con estos niveles de colesterol "normal" se desarrolla patología aterosclerótica.

Un estudio recientemente publicado efectuado en España por el Dr. Valentin Fuster es el *PESA* que evaluó una población asintomática, de ambos sexos, de 40 a 65 años, que

TABLA 1. Prevalencia de obesidad, hipertensión, dislipidemia y diabetes. Comparativo VT I (1997) - VT II (2010).

	Prevalencia%			
	Obesidad	Hipertension	Dislipidemia	Diabetes Mellitus
VT I	26,5	35,8	26,8	7,7
VT II	33,1	43,4	37,7	10,82

TABLA 2.
Cinco ejemplos de mutaciones protectoras para infarto de miocardio.

PCSK9	NPC1L1	LPA	APOC3	ANGPTL4
1 en 50	1 en 650	1 en 13	1 en 50	1 en 360
LDL	LDL	Lp(a)	TG	TG
↓ 80% riesgo de infarto	↓ 53% riesgo de infarto	↓ 14% riesgo de infarto	↓ 40% riesgo de infarto	↓ 53% riesgo de infarto
Alirocumab, Evolocumab, Bococizumab	Ezetimibe	Antisense en desarrollo	Antisense en desarrollo	Anticuerpos monoclonales en desarrollo

comprobó una prevalencia del 35 al 55% de aterosclerosis subclínica evaluada por ecografía Doppler carótidea, abdominal y femoral y score de calcio coronario, prevalencia esta muy alta para una población sin antecedentes y con promedio de colesterol de 203 mg. Estos datos refuerzan el concepto de que la aterosclerosis progresa con niveles de colesterol plasmáticos menores e inicialmente en forma silenciosa.

La genética se ha instalado en la cardiología y en la clínica general de manera notable e indudable. A 10 años del descubrimiento del genoma humano hoy es aplicable con un costo razonablemente menor. Una de sus herramientas más destacadas y que simula perfectamente los trabajos clínicos basados en la evidencia lo representa la randomización mendeliana. La analogía entre ambas modalidades de estudios se basa en que los trabajos controlados randomizados en la era de la medicina basada en la evidencia, por ejemplo, una población con hipercolesterolemia que es randomizada a estatinas o placebo, la rama activa reducirá significativamente el colesterol y se traducirá en una reducción de ECV. En cambio, en la randomización mendeliana (RM) se cotejarán, por ejemplo desde edades tempranas, poblaciones con polimorfismos de incremento de colesterol, con individuos con polimorfismos con niveles de colesterol muy bajos, permitiendo observar también una reducción significativa de ECV en el primer grupo⁶.

El denominado *Síndrome de Fixx-Churchill* gráfica perfectamente esta evidencia sobre los ECV y la interacción de factores de riesgo genéticos y adquiridos. Jean Fixx paciente delgado, sin factores de riesgo significativos y gran deportista, murió súbitamente a los 52 años, en tanto Wilton Churchill, con múltiples factores de riesgo y gran fumador, falleció a los 90 años. El mensaje es que Fixx tenía fuertes factores genéticos predisponentes que a pesar de buenas condiciones de calidad de vida no pudo revertir su historia y a la inversa Churchill tenía una carga genética muy beneficiosa que lo protegió a pesar de su gran carga de factores de riesgo. Sin embargo, debemos abonar al fuerte control de los factores de riesgo y diagnosticar tempranamente la población de alto riesgo genético, generalmente con fuerte historia familiar para tener un balance de salud óptimo y adecuado. Hoy se ha demostrado claramente que si bajamos 33 mg desde la infancia el colesterol, reducimos el riesgo de ECV un 55%, en tanto necesitamos reducir en la

vida adulta 106 mgr (el triple) para reducir los mismos 55% de eventos. Esto reafirma el concepto de cuando más bajo mejor y cuanto más temprano mejor aun.

En este contexto, y a través de la Randomización Mendeliana, se descubrieron **5 nuevas mutaciones protectoras** que generan evidencia para el desarrollo de nuevos blancos terapéuticos (Tabla 2). La primera es la mutación del **PCSK9** que se presenta con una incidencia de 1/50 y su polimorfismo de ganancia de función, con incremento en su síntesis y aumento del riesgo CV. Esto fue demostrado por Albiglutel y constituyó la evidencia a favor de generar anticuerpos monoclonales contra la proteína PCSK9. La segunda evidencia fue el polimorfismo del **NPCL1** en el ribete del cepillo intestinal, con preferencia de 1/650 y que se traduce en una reducción de eventos a través de la vida de 53%, sitio de acción del ezetimibe. El tercer polimorfismo es el de la lipoproteína Lp "a", presente en 1/13 y que demostraría una reducción de ECV del 14%. Finalmente, los polimorfismos protectores del **Apo C3 y ANGPTL4** presente en 1/150 y 1/360, reducen los triglicéridos significativamente y presentarían una reducción de ECV del 40% al 53%, respectivamente, y serían blancos terapéuticos futuros. Esto constituye una herramienta fundamental que relaciona la genética con la aplicación clínica adecuada. (Figura 1).

Implicancias Terapéuticas.

La medicina basada en evidencia requiere de trabajos clínicos randomizados que evalúen eficacia y seguridad. El estudio **IMPROVE-IT** incluyó 18.144 pacientes estabilizados dentro de los 10 días de de un SCA, >50 años y con algunas de las siguientes características: cambios del ST, elevación de troponinas, diabetes, antecedente de SCA, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, cirugía de revascularización de más de 3 años o enfermedad de múltiples vasos. El LDL-colesterol debía ser de 50 mg/dl a 125 mg/dL o 50 mg/dl a 100 mg/dL si estaban en tratamiento con estatinas. Fueron aleatorizados a 2 ramas: simvastatina 40 mgr vs simvastatina 40 + ezetimibe 10 mgr, con un seguimiento de mínimo 2.5 años y al menos 5250 eventos. El promedio de seguimiento fue de 6 años y el punto final primario fue muerte cardiovascular, infarto de miocardio, admisión hospitalaria por angina inestable,

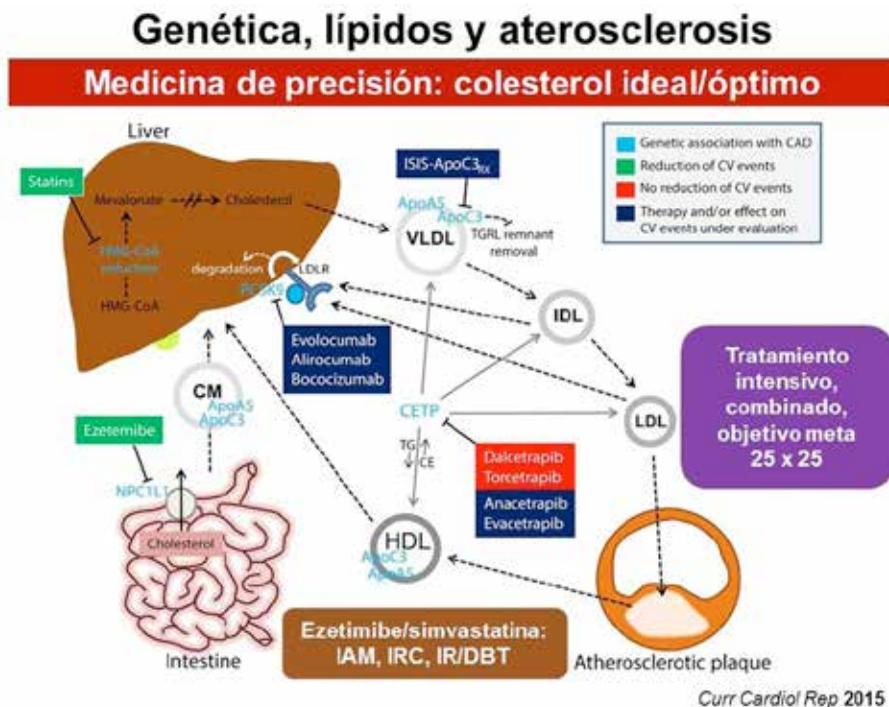


FIGURA 1. La randomización mendeliana es la herramienta que Genética, Lípidos y Aterosclerosis.

revascularización coronaria (≥ 30 días después de la randomización) o ACV.

El promedio del LDL al ingreso era de 97 mg/dL y alcanzó 69.9 en la rama estatina vs 53.2 en la rama combinada (diferencia menos 16.6 mgr), colesterol total 145.1 vs 125.1 (diferencia menor 19.3), triglicéridos 137.1 vs 120.4 (diferencia menor 16.7), HDL 48.1 vs 48.7 (diferencia más 0.6) y PCR de 3.8 v s 3.3 (menos 0.5).

El punto final primario combinado en la rama simvastatina-ezetimibe fue de 32.7% (2572 eventos) y en la rama simvastatina, de 34.7% (2742 eventos). Esto significó una reducción de eventos del 6.4% a favor de la rama simvastatina-ezetimibe, con un HR 0.936 CI (0.887, 0.988; $p=0.016$). El NNT fue de 50 (es decir es necesario tratar 50 pacientes para reducir un evento).

El punto final secundario preestablecido de IAM no fatal, ACV y muerte cardiovascular registró una reducción del 10% a favor de la rama simvastatina-ezetimibe, con un HR 0.90 CI (0.84, 0.97; $p = 0.003$, NNT = 56). También se registro un descenso del infarto de miocardio del 13% y del ACV isquémico del 21%. El beneficio fue particularmente importante en la población de diabéticos con reducción mayor del 25 %, hecho de gran implicancia clínica.

Con respecto a la seguridad no se observó diferencia significativa entre ambas ramas ya sea en efectos musculares, hepáticos y cáncer, entre otros. Estos resultados dan respuesta a los 3 interrogantes planteados previos al estudio: 1) *Confirma que reducir el Colesterol-LDL con el agregado de ezetimibe disminuye los eventos cardiovasculares;* 2) *Confirma que mientras más bajo es mejor (LDL-C 53 vs. 70 mg/dL);* 3) *Confirma que el ezetimibe tiene un excelente perfil de seguridad*⁸.

Un eslabón importante entre la relación genética y la evidencia clínica lo constituyen los anticuerpos monoclonales que bloquean la proteína PCSK9. Recientemente, el concepto de randomización mendeliana llevo al descubrimiento de una nueva proteína conocida como PCSK9 (*Protein Convertasa Seplisin Kepsina 9*), que luego de estudios genéticos, entre ellos los de Cohen y col⁹, demostraron que mutaciones con perdida de función y reducción de producción del PCSK9 se asociaban a mayor cantidad de receptores de LDL hepáticos, menor nivel de colesterol plasmático y menos eventos ECV (hasta 28% de reducción de colesterol LDL, con disminución de ECV del 88%).

Por el contrario, estudios previos de Albifadel y col¹⁰, con mutaciones con ganancia de función, o sea, mayor nivel de PCSK9 y menor cantidad de receptores de LDL, se asociaron a incremento del colesterol LDL y aumento de ECV. Esto permitió sintetizar nuevos anticuerpos monoclonales, la mayoría totalmente humanizados, que bloquean la proteína PCSK9 y reducen el LDL colesterol hasta un 60%. Se administran por inyección subcutánea y reducen, además, otros parámetros lipídicos como colesterol no-HDL, Apo B en más del 50% y la Lp "a" pequeña un 26%.

Dos de dichas drogas inyectables en forma subcutánea fueron aprobadas durante 2015 por FDA: el *Alirocumab*, que se inyecta cada 2 semanas y el *Evolocumab*, cada 2 o 4 semanas, para 3 indicaciones: hipercolesterolemia familiar homocigota y heterocigota, pacientes intolerantes a estatinas y pacientes de alto riesgo que a pesar de dosis máximas de estatinas no alcanzan las metas.

El estudio *FOURIER* randomizó en 27.564 pacientes a evolocumab inyectable subcutáneo (140 mg/dl cada 14

Curr Cardiol Rep 2015

días o 420 mg/dl mensual) vs placebo, en ambos grupos con tratamiento intensivo habitual. A las 48 semanas la reducción de LDL colesterol con evolocumab fue 59% (de 92 mg/dl a 30 mg/dl). El punto final primario se redujo un 15% (1344 pacientes [9.8%] vs. 1563 pacientes [11.3%]); hazard ratio, 0.85; 95% intervalo de confianza [CI], 0.79-0.92; $P < 0.001$). El punto final secundario un 20% ((816 [5.9%] vs. 1013 [7.4%]); hazard ratio, 0.80; IC 95%, 0.73-0.88; $P < 0.001$)¹¹.

Los **triglicéridos** finalmente constituyen un factor de riesgo CV indiscutible luego de múltiples estudios epidemiológicos como Framingham, Emerging Risk Factor Collaboration y Copenhagen Heart Study, que demuestran que su incremento se asocia a un incremento del riesgo de infarto de miocardio y ECV. También estudios genéticos demuestran que polimorfismo con elevación de triglicéridos se asocia a un incremento de ECV. Tratamientos novedosos con oligonucleotidos antisentidos contra Apo C3¹² y ANGPTL4¹³, demuestran una significativa reducción de triglicéridos entre 60 a 70% y está en estudio la reducción potencial de ECV.

La nueva evidencia que aporta la genética aplicada y la randomización mendeliana, permite descubrir nuevos actores como factores de riesgo y generar a partir de estos blancos terapéuticos, nuevos fármacos con el objetivo de sumar a la reducción de riesgo CV y al riesgo residual actual.

Recientemente se presentaron en el Congreso Europeo de Cardiología los resultados del estudio **CANTOS**¹⁴, sobre canakinumab, bloqueador de la IL1B en pacientes con enfermedad CV previa, que generaría un nuevo concepto sobre el bloqueo de la inflamación y la reducción de ECV. El estudio publicado en NEJM, en 10.061 pacientes de alto riesgo CV, en 39 países, con PCR elevada > 2 tuvo un seguimiento de 3.7 años, randomizados a placebo o 3 dosis de canakinumab (Bloqueador de la IL-1B) 50, 150 y 300 mgr, subcutáneamente cada 3 meses. El punto final primario tuvo una reducción del 15% (muerte CV, IAM y stroke) y el secundario del 20%, (mas angina inestable y revascularización). El éxito fue significativo con 150 mgr, con reducción del 37% de la PCR, sin modificación de las cifras de LDL. El efecto colateral mas significativo fueron las infecciones graves, que aunque en niveles de baja prevalencia pueden presentar riesgo de vida. Además, se observo una reducción significativa del riesgo de mortalidad para cancer general del 50%, y en el caso de pulmon de hasta del 70%, altamente significativo. Estos resultados, independientes del descenso del colesterol LDL, confirma la prueba de concepto de la efectividad y utilidad del tratamiento de la inflamación, pero que por su muy elevado costo no tendría aplicación practica clínica en cardiología en la actualidad.

Se esperan los resultados del estudio CIRT con Metotrexato, y los de COLCOT con Colchicina para reafirmar la utilidad practica del tratamiento antiinflamatorio.

DIABETES 2018. De la tormenta perfecta a un futuro con esperanza.

La diabetes constituye una verdadera epidemia mundial. Registros de la OMS del año 2000 sostenían la existencia de

171 millones de diabéticos en el mundo y se esperaban 360 millones para el año 2030. Sin embargo, presentaciones de la ADA (Asociación Americana de Diabetes) confirmaron que actualmente ya se llevo a una incidencia de 380 millones de diabéticos y la cifra estimada para el año 2030 es de 560 millones¹⁵.

La diabetes produce lesiones micro y macro-vasculares. Por las primeras es responsable de las lesiones oculares (primera causa de ceguera), y de lesiones vasculares renales que pueden progresar a insuficiencia renal (principal causa de diálisis renal), y es la principal responsable de lesiones arteriales periféricas que pueden llevar a amputaciones no traumáticas, en miembros inferiores. Por las lesiones macrovasculares, los diabéticos padecen de 2 a 4 veces más IAM y ACV que los sujetos no diabeticos, teniendo presente que el 80% de las muertes son de causas CV.

En la fisiopatología de dichas lesiones macrovasculares intervienen un triángulo de las bermudas donde la aterosclerosis se desarrolla con un modelo acelerado por acción de la hiperglucemia y productos glicosados finales, la hipertensión arterial y la dislipidemia aterogénica que suelen asociarse y facilitan mecanismos de inflamación y trombosis. (Figura 2).

Por esta razón, todos estos factores fisiopatologicos constituyen una **tormenta perfecta** por el impacto de múltiples actores sobre el endotelio, la activación del sistema inmune e inflamación, el stress oxidativo, estado protrombotico y activación de la vasa-vasorum, todos mecanismos aceleradores de la aterogenesis.

Diabetes, equivalente de enfermedad CV.

Estudios epidemiológicos demuestran que la diabetes acorta 6 años la vida y que el diabético que padeció un IAM tiene en promedio 12 años menos de vida. Después del tradicional **estudio Finlandes de Haffner** que menciona que el diabético tenía a 7 años el mismo riesgo que un paciente con IAM y, el diabético con infarto de miocardio más del doble de riesgo¹⁶.

El registro **REACH** recientemente demostró que habría 3 tipos de individuos diabéticos: a) jóvenes con poco tiempo de evolución de la enfermedad y pobre presencia de factores de riesgo con una tasa a 4 años de IAM, "stroke" y muerte del 10%, considerado de moderado riesgo; b) diabéticos con aterosclerosis subclínica manifiesta, con un riesgo alto del 15% a 4 años y c) diabéticos que padecieron ECV (IAM o Stroke), con un riesgo muy alto de 25% a 4 años. Por su parte, hay un subgrupo de mayor riesgo aún o de extremado alto riesgo, que son los diabéticos con insuficiencia cardíaca o arteriopatía periférica¹⁷.

Tratamiento Actual.

Estudios basados en randomización mendeliana, demostraron la causalidad de la hiperglucemia como factor de riesgo CV independiente. No obstante, Davidson MB y Pan D confirmaron que un tercio de los pacientes no están en tratamiento, un 26% por desconocimiento y un 8% a pesar de conocer la enfermedad no reciben tratamiento. De los

Desarrollo y progresión de la aterosclerosis en diabéticos. Tormenta perfecta

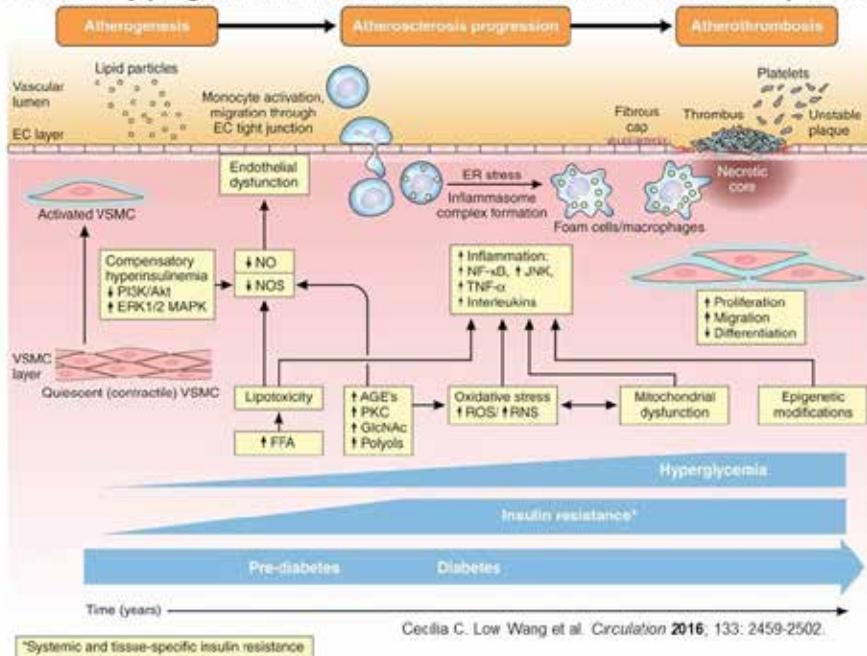


FIGURA 2. Modelo acelerado de aterosclerosis. La tormenta perfecta.

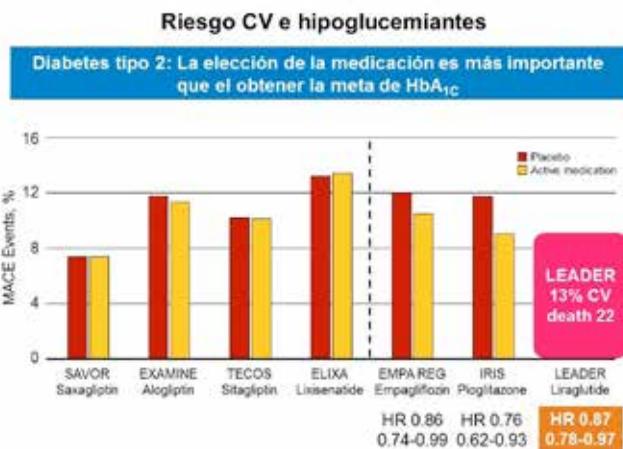


FIGURA 3. Riesgo cardiovascular e hipoglucemiantes.

de las metas y solamente un 25% está tratado y controlado¹⁸.

Hasta el 2015, todos los estudios con hipoglucemiantes orales, demostraron reducir eventos micro-vasculares, a excepción del UKPDS con 10 años de seguimiento que redujo enfermedad cardiovascular.

El estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)¹⁹ mostró que el tratamiento intensivo de la glucemia vs tratamiento habitual, incremento la mortalidad CV y puso de relieve la importancia de evitar la hipoglucemia en pacientes con años de evolución de su diabetes. (Figura 3).

En consecuencia, la FDA cambió las reglas para los estudios y evaluación de nuevas drogas antidiabéticas (fundamentalmente por el meta-análisis de Nissen, sobre la rosiglitazona que mostraba un incremento del riesgo CV)²⁰ y solicitó como requisito indispensable que los fármacos

confirman también seguridad e incluyó la necesidad que realizar estudios de no inferioridad. Por lo tanto, todos los tratamientos deben tener en la actualidad un adecuado balance riesgo beneficio tomando en cuenta sus principales efectos colaterales.

En la actualidad se realizan ensayos clínicos de seguridad cardiovascular para cada nuevo fármaco de cada uno de los distintas clases de drogas hipoglucemiantes. (Figura 4).

Los estudios con DPP-4 (que son inhibidos de las enzimas que degradan las incretinas), inicialmente, SAVOR TIMI y EXAMINE, demostraron no inferioridad, con dudas respecto a un incremento de insuficiencia cardíaca por parte de la saxagliptina. Luego, el estudio TECOS con con sitagliptina claramente demostró seguridad para esta clase de drogas²¹.

Finalmente, ocurrió un cambio de paradigma a partir del estudio EMPA-REG OUTCOME, con un fármaco que bloquea el receptor dual sodio / glucosa a nivel renal (SGLT2)²², por los beneficio que otorgan a partir de sus mecanismos de acción (Figura 5).

EMPA-REG evaluó en pacientes diabéticos de alto riesgo CV la empagliflozina vs placebo en 7020 pacientes con un seguimiento a 4 años, demostrando, por primera vez, una reducción del 14% del punto final primario de IAM, stroke y muerte CV con una notable reducción de muerte CV del 38%, y de muerte global del 32%, reducciones pocas veces vista anteriormente con otras droga CV. Además hubo una reducción en la internación por insuficiencia cardíaca del 35% y una disminución de la progresión de la nefropatía del 39%, con reducción de la macroalbuminuria del 38%.

Estos resultados mostraron gran beneficio con el uso de este tipo de fármacos²³, postulándose que este beneficio se debería fundamentalmente a mecanismos hemodinámicos de glucocresis y natriuresis, lo que explicaría la reducción

Se realizan ensayos de seguridad CV para cada compuesto de las nuevas clases

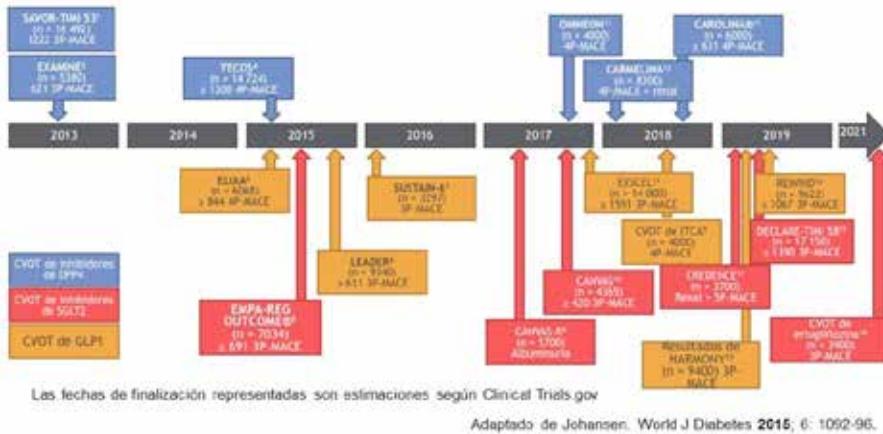
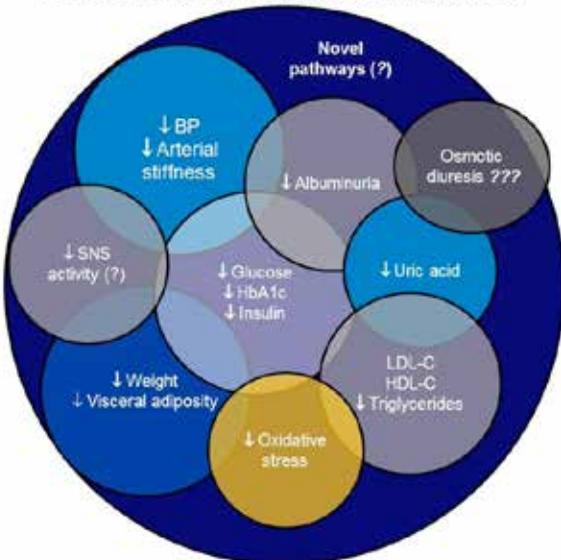


FIGURA 4. Estudios clínicos de seguridad cardiovascular del 2013 a la fecha.

SGLT 2: Mecanismos de beneficios

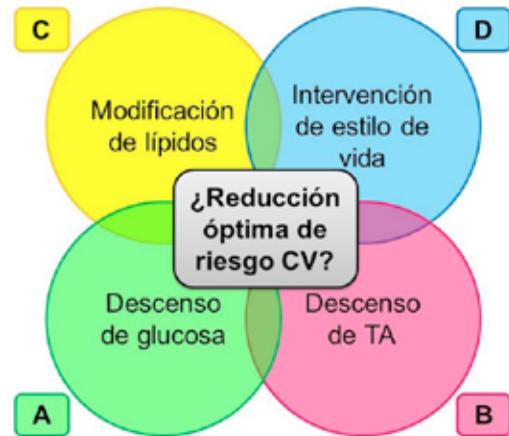


Adapted from: Inzucchi SE et al. Diab Vasc Dis Res 2015; 12: 90-100

FIGURA 5. Mecanismo potenciales de beneficio con los fármacos SGLT2.

Objetivos de prevención y tratamiento óptimo ECV en DM

Medicina de precisión: Meta OMS 2015/2016



Vilarino J, Esper R. Libro: Diabetología CV 2012 / 2016.

FIGURA 6. Objetivos terapéuticos para la óptima reducción del riesgo cardiovascular.

significativa de eventos duros, evidente desde los primeros 3 meses del tratamiento²⁴.

Estudios con GLP-1 (glucagon-like peptide-1) como el LEADER²⁵ con liraglutide inyectable demostró con este fármaco una reducción de ECV del 13% y una disminución de mortalidad CV del 22%; y el estudio SUSTAIN 6²⁶ con semaglutide, también redujo ECV en un 26% y confirmó la tendencia de beneficio con este tipo de drogas.

Previamente, pioglitazona, a diferencia de la rosiglitazona (representantes de las glitazonas), demostró en el estudio PROACTIVE una reducción del 16% de ECV; y en el estudio IRIS 24% en pacientes prediabeticos, con una reducción significativa de stroke²⁷.

Recientemente en el Meeting de la ADA 2017, en San Diego, y publicado online en NEJM se presentó el estudio CANVAS²⁸ con canagliflozina, segundo inhibidor SGLT2, que también demostró una reducción de ECV mayores del 14% y 13% de mortalidad CV, lo que confirmaría que se trata de un beneficio de clase. Canagliflozina a diferencia de la empagliflozina, presentó como efecto colateral, el incremento de lesiones en miembros inferiores, con mayor número de amputaciones, y necesidad de mayor número de estudios.

En resumen, los nuevos estudios claramente demuestran una disminución significativa de ECV, con un NNT (número necesario a tratar) llamativamente interesante de 39 para empagliflozina, junyo a otros beneficios notables en

insuficiencia cardiaca y renal, de importancia destacable en esta población de muy elevado riesgo CV.

Diabetes un futuro de esperanza.

La diabetes es una epidemia mundial, con fuerte crecimiento global y también en Argentina como lo demuestra el *Estudio VT2*. Es una entidad de alto o muy alto riesgo CV, según el tiempo de evolución y los órganos comprometidos. Todo esto sitúa a la enfermedad como *"una tormenta perfecta"*.

Inicialmente, los tratamientos hipoglucemiantes sólo buscaban efectividad del fármaco hipoglucemiante tratando de evitar hipoglucemias. Pero los resultados recientes, con SGLT2 y GLP1 fundamentalmente, asociados al beneficio previamente demostrado por metformina, o en ciertos pacientes con pioglitazona, sugieren un futuro de esperanza en el tratamiento de la diabetes tipo 2 por la reducción significativa de ECV con un efectivo margen de seguridad.

Finalmente, en pacientes diabéticos, es necesario alcanzar la **Triple meta terapéutica**: **A)** Control de glucemia, que todas las guías proponen según el paciente en una meta de HbA1C < 7 o <6.5 en jóvenes; **B)** Control de la tensión arterial <140/90 mm Hg o <130/80 mm Hg en pacientes con microalbuminuria; **C).** Meta lipídica, con LDL <100 mg/dl, <70 mg/dl en pacientes de muy alto riesgo, y la recomendación más reciente, de <55 mg/dl en el paciente de extremo alto riesgo CV, con una meta de colesterol no-HDL de 130, 100 y 80 mg/dl, respectivamente.

- Alcanzar la **Triple meta terapéutica** es esencial en los pacientes diabéticos, para reducir el alto riesgo residual que tiene esta población, por el hecho que señalan varios estudios de que esta meta sólo se logra en 1 de cada 10 pacientes diabéticos. (*Figura 5*)
- Con una adecuada y **personalizada selección de fármacos** para cada paciente, se deben tener presente los pilares fundamentales del tratamiento CV, para poder revertir y generar esperanza en el tratamiento de precisión de esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

- Roth GA, Johnson C, Abajobir A. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol* **2017**; 70 (1): 1-25.
- Vilarinho J, Gonzalez C, Damiano M, et al. Aumento de la prevalencia de Diabetes y Obesidad (1997-2010). Un estudio Multietápico Sistemático de base demográfica. *Estudio Venado Tuerto 2 (VT2)*. *ALAD* **2014**; 140-7.
- Ounpuu S, Negassa A, Yusuf S, on behalf of INTERHEART investigators: A global study of risk factors for acute myocardial infarction. *Am Heart J* **2001**; 141 (5): 711-21.
- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* **2010**; 376 (9735): 112-23.
- CTT Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. *Lancet* **2012**; 380 (9841): 581-90.
- Ference B, Majeed F, Pennumetcha R, et al Effect of Naturally Random Allocation to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol on the Risk of Coronary Heart Disease Mediated by Polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or Both: A 2 x 2 Factorial Mendelian Randomization Study. *J Am Coll Cardiol* **2015**, 65 (15): 1552-61.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al for the IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* **2015**; 372: 2387-97.
- Robinson JG, Huijgen R, Ray K, et al. Determining when to add nonstatin therapy a quantitative approach. *J Am Coll Cardiol* **2016**; 68 (22): 2412-21.
- Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, et al. Sequence variations in PCSK9, Low LDL, and Protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* **2006**; 354: 1264-72.
- Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* **2003**; 34 (2): 154-6.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Anthony C. Keech AC, et al for the FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* **2017**; 376: 1713-22.
- Gaudet D, Alexander VJ, Baker BF, et al. Antisense inhibition of apolipoprotein C-III in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* **2015**; 373 (5): 438-47.
- Dewey FE, Gusarova V, O'Dushlaine C, et al. Inactivating variants in ANGPTL4 and risk of coronary artery disease. *N Engl J Med* **2016**; 374: 1123-33.
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with Canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* **2017**; 377: 1119-31.
- American Diabetes Association. Statistics About Diabetes. Overall Numbers, Diabetes and Prediabetes. **2015**.
- Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* **1998**; 339 (4): 229-34.
- Cavender M, Steg G, Smith S, et al. Impact of diabetes on hospitalization for heart failure, cardiovascular events and death: Outcomes at 4 years from the REACH Registry. *Circulation* **2015**; 132 (10): 923-31.
- Davidson MB, Pan D. Epidemiological ramifications of diagnosing diabetes with HbA1c levels. *J Diabetes Complications* **2014**; 28 (4): 464-9.
- Gotto AM, Bailey K, Gohdes D, et al. Effects of intensive glucose lowering in Type 2 Diabetes. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. *N Engl J Med* **2008**; 358: 2545-59.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* **2007**; 356: 2457-71.
- Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, et al. Clinical update: cardiovascular disease in diabetes mellitus atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in Type 2 Diabetes Mellitus – Mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation* **2016**; 133: 2459-2502.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* **2015**; 373: 2117-28.
- Staels B. Cardiovascular protection by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: Potential mechanisms. *Am J Med* **2017**; 130: S30-S39.
- Sattar N, Petrie MC, Zinman B, et al. Novel diabetes drugs and the cardiovascular specialist. *J Am Coll Cardiol* **2017**; 69 (21): 2646-56.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, for the LEADER Steering Committee. Liraglutide and cardiovascular outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* **2016**; 375: 311-22.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al for the SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* **2016**; 375: 1834-44.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with Type 2 Diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *The Lancet* **2005**, 366 (9493): 1279-89.
- Neal B, Perkovic V, Kenneth W, et al. Mahaffey KW, for the CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* **2017**; 377 (7): 644-57.