

COMENTARIO EDITORIAL

Reducción de riesgo cardiovascular en personas con diabetes

Las guías como brújulas en el cambio de paradigma



Ezequiel Hernán Forte

Ezequiel Hernán Forte, MD ^a, Carolina Gómez Martín, MD ^b

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica de alta prevalencia, que se asocia a obesidad central y a otros factores de riesgo cardiovascular. Es muy frecuente en pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal. Asimismo, más del 70% de las personas con diabetes tipo 2 van a fallecer por enfermedad cardiovascular¹. La carga y el impacto sobre la clínica cardiológica es tal que 1 de cada 3 personas asistidas por la especialidad presentan diabetes mellitus². En este escenario, la reducción del riesgo cardiovascular resulta prioritaria.

En los últimos años estamos transitando un cambio de paradigma en el tratamiento de las personas con diabetes tipo 2. Un paradigma cambia cuando surgen nuevos datos que superan las viejas ideas y favorecen uno mejor o más útil. La ciencia progresa con períodos de estabilidad y períodos de revolución en los que los antiguos modelos de pensamiento son desplazados como consecuencia de la acumulación de nuevos conocimientos y en respuesta a nuevas necesidades. Desde el año 2015 evidencias sobre dos grupos de fármacos, los inhibidores del cotransporte sodio-glucosa (iSGLT2) y los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1) irrumpen con datos inesperados pero contundentes de prevención de eventos cardiorrenales en el mundo de la diabetes tipo 2 para cambiar conceptualmente el abordaje y el tratamiento. En el contexto actual el foco del manejo de las personas con diabetes es la prevención cardiorrenal. Al antiguo paradigma centrado en la reducción de la hemoglobina glicosilada, el control de la presión arterial y la reducción de los lípidos, se suma el uso de nuevos fármacos con protección cardiovascular como pilares esenciales en el tratamiento³.

En el artículo de Michelle D. Kelsey y cols publicado en una reciente edición de *Journal of the American College of*

*Cardiology*⁴ se comparan las guías para la reducción de riesgo cardiovascular en personas con diabetes tipo 2 de 6 sociedades científicas: USPSTF (Fuerza de trabajo de los servicios preventivos de los EE.UU), ADA (Asociación americana de diabetes), la AACE/ACE (Asociación estadounidense de endocrinólogos clínicos/Colegio estadounidense de endocrinólogos), la ESC/EASD (Sociedad europea de cardiología/Asociación europea de estudio de la diabetes), ACC/AHA (Colegio americano de cardiología/Asociación americana del corazón), KDIGO (Organización para la mejora global de las enfermedades renales).

Las guías clínicas son documentos desarrollados por un grupo de expertos para orientar a los profesionales a tomar decisiones sobre la atención médica adecuada para circunstancias clínicas específicas. Los autores trabajan para responder preguntas clínicas y evalúan riesgos/beneficios de una intervención médica con la mejor evidencia científica disponible al momento de la confección, alcanzando acuerdos en las áreas en las que las evidencias son más débiles⁵. Según la Real Academia Española "acuerdo" se define como "un convenio entre dos o más partes"⁶. Adicionalmente, el consenso es un proceso de decisión que busca no solamente el acuerdo sino también persigue el objetivo de resolver las objeciones de la minoría para alcanzar la decisión más satisfactoria. En este sentido, las guías tienen como finalidad reducir la variabilidad en la práctica, para que personas con una situación clínica semejante reciban las intervenciones médicas más adecuadas que les reporten el mejor balance riesgo/beneficio. Las guías de tratamiento deben tener un rumbo definido, responder a preguntas prácticas, ser adaptables a diferentes escenarios y brindar herramientas precisas para hacer frente a distintas realidades. En épocas de cambio, como la que estamos transitando, las guías cumplen un rol fundamental acer-

^a Médico cardiólogo, miembro titular de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC). Fellow de la Sociedad Interamericana de Cardiología. Director del consejo de cardiometabolismo de la SAC. Director médico de CENDIC. CENDIC - Centro diagnóstico cardiovascular, Concordia, Entre Ríos, Argentina; ^b Médica especializada en diabetes, miembro titular de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD). Directora del curso diabetes en la mujer (SAD). Co-Directora de CENDIA. CENDIA - Centro de endocrinología, nutrición y diabetes, Concordia, Entre Ríos, Argentina

cando la evidencia a especialistas y médicos de atención primaria, para apoyar las mejores decisiones y reducir la inercia terapéutica⁷.

Kesley y cols⁴ analizan en forma detallada los puntos de coincidencia y las diferencias de las principales guías para la reducción de riesgo cardiovascular en personas con diabetes tipo 2. Una de las diferencias más llamativas entre las guías aparece en el punto de partida, es decir, en la estratificación del riesgo cardiovascular. Las escalas más utilizadas tienden a infravalorar el riesgo en personas con diabetes tipo 2⁸. Por este motivo cada grupo de expertos propone distintas estrategias para establecer el riesgo, que suman a los factores de riesgo tradicional, otros factores propios de la diabetes como las complicaciones microvasculares. Un desafío pendiente es lograr unificar estos criterios de valoración y que puedan ser de fácil aplicación para médicos de distintas especialidades.

Las guías concuerdan en que la realización de ejercicio y la alimentación saludable son fundamentales y recomiendan la realización de 150 min/semana de actividad física y dieta mediterránea. Es para destacar la alta concordancia en las estrategias para los cambios en el estilo de vida a pesar de que la investigación en estas áreas es insuficiente, difícil de reproducir en diferentes ámbitos y muchas veces inconsistente o, como bien señala Kesley y cols en su revisión, las recomendaciones se basan en datos de estudios observacionales o de asociaciones con poco respaldo en ensayos de intervención⁴. Teniendo en cuenta que, la modificación en el estilo de vida es la mejor estrategia a largo plazo para enfrentar la pandemia de diabetes, se requiere más investigación, recursos y esfuerzos enfocados a disminuir la carga metabólica impuesta por el medio ambiente⁹.

Con relación al abordaje de la tensión arterial (TA) existe acuerdo en que debe ser agresivo principalmente en las personas de mayor riesgo y cuando se puedan alcanzar objetivos más exigentes con adecuada seguridad para el paciente. Los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona surgen en general como primera línea de tratamiento cuando existe albuminuria. Más allá de ello, reducir la tensión arterial combinando fármacos con mecanismos de acción complementarios es una estrategia recomendada por las distintas organizaciones, en el caso de ADA independientemente del valor de TA, mientras que otras sociedades plantean distintos umbrales para la indicación de la terapia combinada.

Las guías coinciden en un enfoque intensivo para el manejo del LDL y en la secuencia para el tratamiento de las dislipidemias: iniciar con estatinas y adicionar ezetimibe y/o inhibidores de proteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (iPCSK9) cuando no se alcanzan los objetivos. Algunas sociedades proponen objetivos específicos de LDL y otros porcentajes de reducción. La variabilidad en las metas y las diferentes estrategias están en relación

con la falta de evidencia orientada a valores específicos de LDL como certeramente menciona Kesley y cols⁴. El mensaje subyacente, para los pacientes de muy alto riesgo, parece ser "cuanto más bajo mejor" y cuanto "más temprano mejor" en "una carrera hacia el fondo" como propone el Dr. Braunwald¹⁰. Quedan algunos interrogantes al abordar las recomendaciones: ¿Cuál es el beneficio de estas estrategias en pacientes de menor riesgo sin daño de órgano diana? ¿La relación costo/beneficio en países de medianos y bajos ingresos de los inhibidores de PCSK9 es aceptable? ¿Será la lipoproteína a (LPa) un nuevo objetivo terapéutico? Finalmente, cómo impactarán las nuevas drogas silenciadores del ácido ribonucleico (ARN) y oligonucleótidos antisentido, será la discusión obligada a medida que la evidencia demuestre su eficacia y seguridad. El control adecuado de las lipoproteínas aterogénicas marcan un sendero posiblemente lleno de novedades en los próximos años.

Con respecto a los nuevos antidiabéticos existe consenso de las sociedades científicas americanas y europeas (ACC/AHA, ADA y ESC/EASD) sobre la utilización de fármacos con beneficio cardiorenal demostrado, en personas de alto o muy alto riesgo cardiovascular, independientemente del uso de metformina e incluso como primera línea de tratamiento (para los europeos, con menor nivel de evidencia). Los iSGLT2 son de elección cuando coexiste enfermedad renal y/o insuficiencia cardíaca, mientras que los arGLP1 son de preferencia cuando se prioriza el control del peso. Por otro lado, dado los mecanismos anti-aterogénicos postulados para los arGLP1¹¹ y que la principal causa de enfermedad cardiovascular en las personas con DM2 se debe a esta complicación, cabe preguntarse si no deberíamos incluirlos como indicación y de preferencia ante pacientes con enfermedad aterosclerótica demostrada. La combinación de ambos grupos está indicada para optimizar el control glucémico, sin embargo, no existe aún evidencia sobre potenciales efectos aditivos en la protección cardiorenal ni ensayos que hayan comparado ambas estrategias entre sí. La prioridad relativa y la secuencia óptima aún no está claramente definida⁴. Finalmente, el uso de estos fármacos y su relación costo/beneficio en países de medianos y bajos ingresos es aún un interrogante.

Nueva información en relación con la terapia con aspirina evidenció que previene eventos cardiovasculares, pero aumenta el riesgo de sangrado¹². Por este motivo, su uso quedó relegado a pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o bien casos individualizados de muy alto riesgo cardiovascular con bajo riesgo hemorrágico. Las guías difieren principalmente en las recomendaciones sobre cómo identificar los pacientes con adecuado riesgo/beneficio.

Las diferencias entre las guías son esperables en áreas donde existen brechas de evidencia y las recomendaciones

surgen por consenso, implicando mayor subjetividad. Asimismo, especialistas en prevención cardiovascular, diabetes, endocrinología o nefrología podrían tener visiones diferentes del mismo problema y sesgos individuales en la interpretación de la evidencia. Por otro lado, los pacientes con diabetes suelen presentar múltiples comorbilidades y el abordaje centrado en la persona se vuelve indispensable¹³. La naturaleza compleja de las enfermedades, la

riedad de escenarios, las diferencias en la interpretación y la percepción de riesgo hacen que sigan existiendo directrices múltiples con similitudes y diferencias. La revisión de Kesley y cols⁴ resume en forma gráfica y práctica similitudes y diferencias en los tópicos principales de las guías de tratamiento de las sociedades científicas más prestigiosas. Ajustarlas a nuestra realidad y a cada persona en la consulta continuará siendo un gran desafío.

BIBLIOGRAFÍA

1. Iglesias S. Cambio de paradigma en el tratamiento de la diabetes - Sociedad Española de Cardiología [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 15]. Available from: <https://secardiologia.es/comunicacion/noticias-sec/10932-cambio-de-paradigma-en-el-tratamiento-de-la-diabetes>
2. Website [Internet]. Available from: Mosenzon, O., Alguwaihes, A., Leon, J.L.A. et al. CAPTURE: a multinational, cross-sectional study of cardiovascular disease prevalence in adults with type 2 diabetes across 13 countries. *Cardiovasc Diabetol* 20, 154 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01344-0>
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2021 Dec 16;45(Supplement_1):S144–74.
4. Kelsey MD, Nelson AJ, Green JB, Granger CB, Peterson ED, McGuire DK, et al. Guidelines for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol*. 2022 May 10;79(18):1849–57.
5. Hayward RS. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid? The Evidence-Based Medicine Working Group [Internet]. Vol. 274, *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1995. p. 570–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.274.7.570>
6. RAE-ASALE, RAE. consenso [Internet]. «Diccionario de la lengua española» - Edición del Tricentenario. [cited 2022 Jul 15]. Available from: <https://dle.rae.es/consenso>
7. Simó MR, Aledo VS, López PR, Cuéllar ER, Albasini JLA. Guías y vías clínicas, ¿existe realmente diferencia? [Internet]. Vol. 88, *Cirugía Española*. 2010. p. 81–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2010.03.021>
8. Piniés JA, Gonzalez-Carril F, Arteagoitia JM. Escalas de cálculo del riesgo cardiovascular para pacientes con diabetes. ¿Qué son y de qué nos sirven? *Av diabetol*. 2015 May;31(3):102–12.
9. Website [Internet]. Available from: Wells, J.C.K. The diabetes epidemic in the light of evolution: insights from the capacity-load model. *Diabetologia* 62, 1740–1750 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4944-8>
10. Braunwald E. Cholesterol: the race to the bottom [Internet]. Vol. 42, *European Heart Journal*. 2021. p. 4612–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab446>
11. Michael A. Nauck, Daniel R. Quast, Jakob Wefers, Juris J. Meier. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art, *Molecular Metabolism*. 2021 (46):101102. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102>.
12. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018 Oct 18;379(16):1529–39.
13. Hughes LD, McMurdo MET, Guthrie B. Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity [Internet]. Vol. 42, *Age and Ageing*. 2013. p. 62–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afs100>