

## **Conferencias y Simposios**

### **Miniconferencia: Insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus tipo 2**

Coordinadora: Dra. Natalia Dascani

#### **Impacto de los tratamientos para el control glucémico en la insuficiencia cardíaca**

Dr. Hugo Sanabria

Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina  
Jefe de la Clínica de Diabetes, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

La diabetes mellitus (DM) es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de insuficiencia cardíaca (IC). El riesgo de desarrollar esta complicación es dos a cuatro veces mayor en hombres y cinco veces superior en mujeres con DM. Ante este escenario es imprescindible conocer el efecto de los diferentes grupos farmacológicos que utilizamos para el control glucémico sobre el riesgo de desarrollar IC, como así también una vez presentado el cuadro clínico, su rol pronóstico.

La metformina está contraindicada en pacientes con IC y filtrado glomerular <30 ml/min debido a un mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica. Su uso en pacientes estables no incrementaría este riesgo e incluso estudios caso control evidenciaron cierto efecto beneficioso en esta subpoblación, aunque este impacto no fue demostrado en ensayos clínicos randomizados. Las tiazolidinedionas, agonistas PPAR $\gamma$ , como la pioglitazona y rosiglitazona están claramente asociadas a un riesgo mayor de internaciones por IC. Este riesgo si bien no parece acompañarse de un incremento en la mortalidad, se asocia a un aumento del empleo de diuréticos y de internaciones por lo cual está contraindicado en pacientes con diagnóstico de IC y debe usarse con precaución en pacientes con alto riesgo de desarrollarlo.

Son diversos los estudios observacionales que vincularon a las sulfonilureas, en especial glibenclamida, con un riesgo mayor de internación por IC cuando se compara con metformina. Sin embargo, en el estudio ADVANCE -que utilizó gliclazida- como el estudio CAROLINA -que comparó linagliptina con glimepirida- no se observó un incremento de esta complicación. Se carecen de evidencias del impacto de este grupo farmacológico en pacientes con DM que ya padecen IC.

Respecto de los inhibidores DPP-4, los datos no son del todo concluyentes. El estudio SAVOR-TIMI observó un leve incremento de internaciones por IC con saxagliptina comparado con placebo (3,5% vs 2,8%) entre pacientes de alto riesgo cardiovascular, en especial sobre aquellos con *clearance* de creatinina <60 ml/min y con antecedentes de IC previa<sup>1</sup>. Estos hallazgos no se encontraron con otros fármacos del grupo como sitagliptina o linagliptina.

Los agonistas de receptores de GLP-1 parecen no incrementar el riesgo de desarrollar esta complicación. Incluso un reciente metaanálisis demostró que los arGLP-1 podrían asociarse a una reducción de aproximadamente el 10% en internaciones por IC<sup>2</sup>. Finalmente, los inhibidores de SGLT-2 se convirtieron en la piedra angular a partir de un cuerpo creciente de evidencia, tanto para prevenir el desarrollo de IC como para el tratamiento una vez establecido. Los inhibidores de SGLT-2 demostraron reducir el riesgo de desarrollar IC, tanto en pacientes con eventos cardiovasculares previos como aquellos con alto riesgo cardiovascular independientemente del control glucémico, hemoglobina glicosilada basal y tratamiento para el control glucémico previo<sup>3</sup>. Estos extraordinarios hallazgos motivaron el desarrollo de ensayos clínicos para evaluar su impacto en pacientes con IC, independientemente de la presencia de DM, con resultados igualmente impactantes. Se observó en pacientes con IC con fracción de eyección reducida una reducción del *end point* combinado de internación por IC y muerte cardiovascular. Inclusive en el estudio DAPA-HF con dapagliflozina al analizar los componentes individuales se observó una reducción significativa de la mortalidad global y cardiovascular. Este impacto se encontró precozmente en el tratamiento, inclusive en

pacientes muy vulnerables como adultos mayores y por sobre el tratamiento intensivo para IC que estos pacientes presentaban<sup>4</sup>. En pacientes con IC y fracción de eyección mayor a 40% se observó una reducción significativa del *end point* combinado de internación por IC y muerte cardiovascular, fundamentalmente a expensas de menores internaciones con inhibidores de SGLT-2, convirtiéndose en el primer grupo farmacológico con impacto significativo en este grupo de pacientes<sup>5</sup>.

Estudios epidemiológicos evidencian, a diferencia de otros eventos cardiovasculares, un sostenido incremento de internación por IC en pacientes con DM, convirtiéndose en algunos casos en la primera causa de internación por patología cardiovascular. Por ello es importante identificar adecuadamente a los pacientes con DM y elevado riesgo de desarrollar IC dado que en la actualidad se disponen de excelentes herramientas para reducir dicho riesgo.

### **Bibliografía**

1. Scirica BM, Braunwald E, Once I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, Udell JA, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial. Clinical perspective. *Circulation* 2014;130:18;1579-1588.
2. Giugliano D, Escape L, Longo M, Caruso P, Maiorino ME, et al. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 2021 Sep 15;20(1):189.
3. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, Pratley R, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021 Feb 1;6(2):148-158.
4. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020 Sep 19;396(10254):819-829.
5. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J* 2021 Oct 14;385(16):1451-1461.

Palabras clave: diabetes mellitus; insuficiencia cardíaca.

### **Miniconference: heart failure and type 2 diabetes mellitus**

Coordinator: Dr. Natalia Dascani

#### **Effect of antidiabetic drug treatment on heart failure**

Dr. Hugo Daniel Sanabria

Head of the Diabetes Clinic. Cardiovascular Institute of Buenos Aires, City of Buenos Aires, Argentina

Diabetes mellitus (DM) is an independent risk factor for the development of heart failure (HF). The risk of developing this complication is 2 to 4 times higher in men and 5 times higher in women with diabetes. Given this scenario, it is essential to know the effect of the different pharmacological groups that we use for glycemic control on the risk of developing heart failure.

Metformin is contraindicated in patients with heart failure and glomerular filtration rate <30 ml/min due to an increased risk of developing lactic acidosis. Its use in stable patients would not increase this risk and even case-control studies showed some beneficial effect in this subpopulation although this impact was not demonstrated in randomized clinical trials. Thiazolidinediones, PPAR $\gamma$  agonists, such as pioglitazone and rosiglitazone are associated with an increased risk of HF hospitalizations. This risk, although it does not seem to be accompanied by an increase in mortality, is associated with an increase in the use of diuretics and hospitalizations, therefore it is contraindicated in patients with HF and should be used with caution in patients at high risk of developing HF. There are observational studies that have linked sulfonylureas, especially glibenclamide, with an increased risk of hospitalization for HF compared to metformin. However, in the ADVANCE study that used gliclazide as the CAROLINA study that compared linagliptin with glimepiride no increase in this complication was observed. Regarding DPP-4 inhibitors data are not entirely conclusive. SAVOR-TIMI study observed a slight increase in hospitalizations for HF with saxagliptin compared to placebo (3.5% vs 2.8%) among patients at high cardiovascular risk especially over patients with creatinine clearance < 60 ml/min and with a history of previous HF. These findings were not observed with other drugs in the group such as sitagliptin or linagliptin<sup>1</sup>. GLP-1 receptor agonists (arGLP-1) do not increase the risk of developing this complication. Even a recent meta-analysis showed that arGLP-1 could be associated with a reduction of around 10% in hospitalizations for HF<sup>2</sup>. Finally, SGLT-2 inhibitors have become the cornerstone both for preventing the development of HF and for treatment once it has been established. SGLT-2 inhibitors reduce the risk of developing HF in patients with previous cardiovascular events and patients at high cardiovascular risk regardless of glycemic control, basal glycosylated hemoglobin and previous treatments<sup>3</sup>. These extraordinary findings motivated the development of clinical trials to evaluate their impact on HF patients regardless of the presence of diabetes with similar results. A reduction in the combined end point of hospitalization for HF and cardiovascular death was observed in patients with HF with reduced ejection fraction. In the DAPA-HF with dapagliflozin, analyzing the components individually, a significant reduction in overall and cardiovascular mortality was observed. This impact was observed early in treatment, including in very vulnerable patients such as older adults and over the intensive treatment for HF that these patients presented<sup>4</sup>. In patients with HF and ejection fraction greater than 40%, a significant reduction in combined end point of hospitalization for HF and cardiovascular death was observed with SGLT-2 inhibitors, mainly due to a reduction in hospitalizations for HF becoming the first pharmacological group with significant impact in this group of patients<sup>5</sup>.

Epidemiological studies show a sustained increase in hospitalization for HF in patients with diabetes, becoming in some cases the first cause of hospitalization for cardiovascular disease. It is important to properly identify patients with diabetes who are

at high risk of developing heart failure because we currently have treatments to reduce the risk of our patients.

Key words: diabetes mellitus; heart failure.