

## Inhibición del cotransportador-2 de sodio y glucosa en la insuficiencia cardíaca: mecanismos potenciales, aplicaciones clínicas y resumen de ensayos clínicos

Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, et al. *Circulation*. 2017 Oct 24; 136(17): 1643-1658.

A pesar de los tratamientos disponibles, la insuficiencia cardíaca (IC) sigue siendo una causa importante de hospitalizaciones y muertes en el mundo, por lo que se requieren nuevos fármacos para mejorar el pronóstico. El estudio EMPA-REG OUTCOME ([Empagliflozina] Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) reveló una reducción significativa de la mortalidad y la tasa de ingresos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DT2) y enfermedad cardiovascular en aquellos tratados con empagliflozina. El estudio CANVAS (Canagliflozina Cardiovascular Assessment Study) mostró una reducción de 3 puntos en la tasa de MACE y hospitalización.

Aunque estos inhibidores del cotransportador-2 sodio/glucosa (SGLT2) tienen el potencial de aplicarse más allá de la DT2, los mecanismos responsables de su efecto cardioprotector son desconocidos. La inhibición de SGLT2 promueve la natriuresis y la diuresis osmótica, lo que conduce a la contracción del volumen sanguíneo y una menor precarga, y disminuye la presión arterial, la rigidez arterial y la poscarga, mejorando el flujo sanguíneo subendocárdico en pacientes con IC. Además, estos fármacos se asocian también con efectos renoprotectores. En base a los estudios mecanísticos, se está investigando actualmente el uso potencial de los inhibidores de SGLT2 en pacientes con IC con y sin DT2.

En esta revisión se resumen los efectos farmacodinámicos claves de los inhibidores de SGLT2 y la evidencia clínica que justifica su aplicación en pacientes con IC y DT2. Debido a que estos efectos positivos probablemente ocurren independientemente del efecto hipoglucemiante, también se plantea el uso de la inhibición de SGLT2 en pacientes sin DT2 con IC o en riesgo de IC, como aquellos con coronariopatía o hipertensión.

## Un análisis del estudio WOSCOPS respalda la disminución del colesterol LDL para la prevención primaria de enfermedad CV en pacientes con niveles elevados de c-LDL sin evaluación de riesgo CV previo

La reducción del colesterol LDL para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (ECV) en hombres con elevaciones primarias de los niveles de colesterol LDL de 190 mg/dL o superior: análisis de un ensayo aleatorizado de 5 años de WOSCOPS y seguimiento observacional a 20 años.

**CIRCULACIÓN 2017; 136: 1878-91**

### Justificación

Las elevaciones de c-LDL  $\geq 190$  mg/dL se asocian con un mayor riesgo de ECV aterosclerótica en individuos sin ECV [1,2]. Por lo tanto, se recomienda el inicio de la terapia hipolipemiente para individuos con elevaciones primarias de c-LDL  $\geq 190$  mg/dL sin la necesidad de una evaluación de riesgo, a pesar de la falta de pruebas de ensayos aleatorios publicados que respalden estas recomendaciones en prevención primaria. Además, las directrices clínicas han diferido en si recomendar reducciones porcentuales en c-LDL o niveles específicos de c-LDL entre dichos pacientes [3,4].

En el presente análisis del estudio WOSCOPS, los efectos CV de la disminución del c-LDL se informaron en 5529 individuos con elevación primaria de c-LDL  $\geq 190$  mg/dL sin evidencia de enfermedad vascular al inicio del estudio [5,6]. Además, se evaluó la relación entre las reducciones de c-LDL y los niveles de c-LDL en tratamiento con eventos clínicos posteriores.

En el WOSCOPS, 6595 hombres con una edad promedio de 55 años fueron aleatorizados a 40 mg de pravastatina una vez al día o placebo, para un seguimiento medio de 4,9 años. Los pacientes fueron estratificados por niveles de c-LDL al inicio del estudio.

Los criterios de valoración principales fueron los siguientes: CHD como el compuesto de IM no fatal definitivo o sospechado más muerte por CHD definitiva o sospechada y MACE (muerte CV, infarto de miocardio no mortal (definitivo o sospechado) y no mortal).

### Resultados principales

En 4,9 años, en individuos con c-LDL  $\geq 190$  mg/dL, la pravastatina redujo significativamente el riesgo de CHD en un 27% (P = 0.033) con un riesgo 25% menor de MACE (P = 0.037) en comparación con el placebo.

Entre todos los sujetos inicialmente asignados a pravastatina, la muerte por ECC, la muerte por CV y la mortalidad por todas las causas se redujeron significativamente en un 22%, 17% y 12% respectivamente durante un total de 20 años de seguimiento.

El riesgo a largo plazo de muerte por EC, muerte CV y mortalidad por todas las causas se redujo significativamente en un 28%, 25% y 18%, respectivamente, entre aquellos con c-LDL  $\geq 190$  mg/dL originalmente asignados al azar a pravastatina.

La RRA de muerte a los 20 años de CHC, causas CV y por cualquier causa fue al menos dos veces mayor entre los pacientes con c-LDL  $\geq 190$  mg/dL (RRA: 2,34%, 3,25% y 5,39%, respectivamente) en comparación con aquellos con c-LDL <190 mg/dL.

Entre los individuos con c-LDL  $\geq 190$  mg/dL, una reducción en c-LDL superior a 30% o 39 mg/dL (1 mmol/L) en el grupo de pravastatina se asoció con un menor riesgo de CHD y MACE en comparación con placebo, mientras que aquellos individuos asignados a pravastatina cuya reducción de c-LDL fue menor del 30% o 39 mg/dL no fueron significativamente diferentes de los del placebo.

Para los participantes con un riesgo predicho de ECV aterosclerótica a 10 años inferior al 7,5% y sin DM, el MACE se redujo significativamente al 4,8% entre los asignados a pravastatina en contraste con una tasa del 7,5% entre placebo, lo que representa una reducción del 38% (0,62; IC del 95%: 0,42-0,92; P = 0,018) durante el período de prueba de 5 años. Durante el seguimiento ampliado a 20 años, las tasas correspondientes fueron del 18,76% frente al 24,18%, lo que representa una reducción del riesgo del 27% (HR: 0,73, IC 95%: 0,60 - 0,90, P = 0,003).

### Conclusión

Los hombres con niveles de c-LDL  $\geq 190$  mg/dL sin ECV aterosclerótica tienen un riesgo 2 veces mayor de eventos CV mayores de lo que se predeciría con un calculador de riesgo. Estos resultados proporcionan evidencia de los beneficios de la disminución del c-LDL para la prevención primaria de individuos con elevaciones primarias de c-LDL  $\geq 190$  mg/dL, lo que puede ayudar a reforzar las recomendaciones actuales para este grupo de pacientes.

## Se publica una nueva guía de hipertensión multisociedad

**J Am Coll Cardiol. 13 de noviembre de 2017.**

La guía reduce los umbrales para categorizar a las personas que tienen hipertensión y para prescribir terapia con medicamentos.

Organizaciones patrocinadoras: American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA) y otras nueve organizaciones.

En 2003, los Institutos Nacionales de Salud (NIH) emitieron su última directriz sobre la hipertensión (Séptimo Comité Nacional Conjunto [JNC7], NEJM JW Gen Med 15 de junio de 2003 y JAMA 2003; 289: 2560). En 2014, se publicó la guía JNC8 - escrita por un panel de expertos que ya no está afiliada con los NIH - (NEJM JW Gen Med 15 de enero de 2014 y JAMA 2014; 311: 507). Ahora, el ACC y la AHA han emitido una nueva directriz, que pretende ser el estándar de atención de los EE. UU.

Recomendaciones clave: Las categorías definidas recientemente son:

1. Presión arterial elevada (PA): (PA sistólica, 120-129 mm Hg y presión arterial diastólica, <80 mm Hg).
2. Hipertensión en estadio 1 (PA sistólica, 130-139 mm Hg o presión arterial diastólica, 80-89 mm Hg).
3. Hipertensión en estadio 2 (PA sistólica,  $\geq 140$  mm Hg o presión arterial diastólica,  $\geq 90$  mm Hg).

• Para las personas con presión arterial elevada (pero no hipertensión), se recomienda la modificación del estilo de vida.

• Para las personas con hipertensión en estadio 1 que han conocido enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECV) o riesgo cardiovascular a 10 años  $\geq 10\%$  (según la calculadora ACC/AHA, que también se usa para el control del colesterol), se recomiendan tanto la modificación del estilo de vida como la farmacoterapia. Los pacientes en la etapa 1 con <10% de riesgo a 10 años deben buscar únicamente la modificación del estilo de vida.

• Todas las personas con hipertensión en etapa 2 deben recibir medicamentos (además de la modificación del estilo de vida).

El objetivo del tratamiento para todos es <130/80 mm Hg.

### COMENTARIO - MEDICINA GENERAL:

Esta guía es un documento de 194 páginas (actualmente en línea) que aborda un amplio espectro de temas, incluida la medición de la PA, la hipertensión secundaria y el manejo de la hipertensión en pacientes con comorbilidades. Pero los grandes cambios, muy influenciados por los resultados del estudio SPRINT (NEJM JW Gen Med 15 de diciembre de 2015 y N Engl J Med 2015; 373: 2103).

En primer lugar, las nuevas categorías etiquetarán a muchas más personas que tienen una presión arterial elevada o hipertensión manifiesta. En JNC7, los umbrales sistólicos para la llamada prehipertensión, la etapa 1 de hipertensión y la etapa 2 de hipertensión fueron 120 mmHg, 140 mmHg y 160 mmHg, respectivamente; Los umbrales diastólicos fueron 80 mm Hg, 90 mm Hg y 100 mm Hg, respectivamente. Se desconocen las consecuencias posteriores de decirle a las personas con PA de 120/70 mmHg que su presión arterial es "elevada".

En segundo lugar, en la nueva guía, el tratamiento de la hipertensión se basa tanto en los umbrales de PA como en el riesgo de CV global a 10 años. Las personas más jóvenes y de mediana edad sin otros factores de riesgo sustanciales que son etiquetadas como hipertensas en etapa 1 (130-139 / 80-89 mm Hg) generalmente tendrán un riesgo estimado de ECV a 10 años <10% y modificación del estilo de vida (pero no del fármaco) terapia será recomendado para ellos. Sin embargo, casi todas las personas mayores con BP en este rango serán candidatas a la terapia farmacológica, porque la calculadora de riesgo les da un riesgo CV a 10 años> 10% según la edad solamente.

Consideremos, por ejemplo, un hombre blanco sano de 65 años que no fuma con una PA de 130/80 mm Hg, nivel de colesterol total de 160 mg /dL, colesterol HDL de 60 mg /dL, colesterol LDL de 80 mg /dL, y glucosa en sangre en ayunas de 80 mg /dL, todos números favorables. La calculadora estima que su riesgo CV a 10 años es del 10.1%, por lo que es elegible para la medicación hipotensora según la nueva pauta. Actualmente no existe evidencia convincente para apoyar la terapia con medicamentos para esta persona, y además tendremos en cuenta que varios estudios han sugerido que la calculadora de riesgo ACC/AHA sobreestima el riesgo en ciertas poblaciones. Además, una guía reciente del Colegio Estadounidense de Médicos y la Academia Estadounidense de Médicos de Familia (NEJM JW Gen Med 15 de abril de 2017 y Ann Intern Med 2017; 166: 430) recomienda, al igual que JNC8, un umbral de tratamiento sistólico de la PA de 150 mm Hg para las personas mayores con riesgo promedio (edad,  $\geq 60$ ).

En la nueva guía, los autores discuten la medición precisa de la PA en la oficina y alientan el monitoreo domiciliario o ambulatorio para identificar la hipertensión de bata blanca. Desafortunadamente, la medición adecuada ambulatoria (por ejemplo, la posición sentada durante al menos 5 minutos en un entorno tranquilo y relajado, la posición correcta del brazo, repetir las mediciones después de varios minutos en algunos casos) es la excepción y no la regla en la mayoría de las prácticas de atención primaria. La labilidad de BP es común con las lecturas tanto en el consultorio como en el hogar, por lo que es difícil decir, "su presión arterial es X" (un solo número que representa la presión arterial "verdadera" del paciente).

No deberíamos cambiar nuestra práctica hasta que evaluemos las respuestas a esta guía de una amplia gama de expertos. Al final, iniciar la terapia con medicamentos en pacientes con BP cerca de los umbrales del tratamiento debe reflejar la toma de decisiones compartida entre los médicos y los pacientes.

## Remisión de la diabetes tipo 2 con un programa de pérdida de peso basado en la atención primaria

**Lancet 4 de diciembre de 2017.**

Se logró la remisión en el 46% de los pacientes que comenzaron un programa de pérdida de peso no quirúrgico.

La cirugía bariátrica a menudo conduce a la remisión duradera de la diabetes tipo 2. ¿Se puede lograr la remisión a largo plazo de la diabetes tipo 2 en las prácticas de atención primaria con programas de pérdida de peso no quirúrgicos?

En un ensayo aleatorizado por grupos en el Reino Unido, los investigadores asignaron a 149 pacientes de 23 prácticas de atención primaria a una intervención intensiva para perder peso y 149 pacientes de 26 prácticas de control a la atención habitual. Los pacientes tenían diabetes tipo 2 por hasta 6 años, índices de masa corporal de 27 a 45 kg /m2 y niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c)  $\geq 12\%$ . La intervención, realizada por enfermeras locales o dietistas después de 8 horas de entrenamiento, consistió en la suspensión de todos los medicamentos antidiabéticos y antihipertensivos y el reemplazo total de dieta con una dieta de fórmula de baja energía ( $\approx 850$  kcal / día) durante 3 meses, seguida de 2 a 8 semanas de reintroducción estructurada de alimentos y visitas mensuales para el mantenimiento de la pérdida de peso.

Durante el ensayo, el 17% de los pacientes en el grupo de intervención se retiró (como era de esperar, dada la restricción calórica severa). Sin embargo, a los 12 meses, el 24% de los pacientes en el grupo de intervención y ninguno en el grupo control habían perdido  $\geq 15$  kg y el 46% de los pacientes de intervención y el 4% de los controles habían logrado la remisión de la diabetes (nivel de HbA1c, <6.5% sin antidiabético medicamentos). Entre los 36 pacientes que perdieron  $\geq 15$  kg, 31 (86%) lograron la remisión de la diabetes. La calidad de vida mejoró en el grupo de intervención y disminuyó entre los controles.

**COMENTARIO:** Este informe no abordó los resultados a largo plazo ni la rentabilidad. Pero muestra convincentemente que al menos la remisión de la diabetes a corto plazo se puede lograr en muchos pacientes en la atención primaria sin los riesgos y costos de la cirugía bariátrica.

## El microbioma intestinal afecta la hipertensión sensible a la sal en ratones y humanos

**Nature 2017 30 de noviembre.**

Cuando el consumo de sal en la dieta aumenta, los lactobacilos se pierden y la presión arterial aumenta.

La hipertensión sensible a la sal es causada, al menos en parte, por la expansión del volumen intravascular debido a una dieta alta en sal. En un nuevo estudio, los investigadores investigaron un mecanismo adicional: la respuesta del microbioma intestinal a una dieta alta en sal.

En ratones, una dieta rica en sal condujo al agotamiento de especies de Lactobacillus, particularmente de una especie de Lactobacillus, L. murinus. Esto fue seguido por un aumento en el número de linfocitos T-helper (TH17) que conducen a enfermedades autoinmunes y luego por un aumento en la presión sanguínea. Cuando los investigadores complementaron la alimentación del ratón con la especie agotada de lactobacilos, estos cambios se revirtieron.

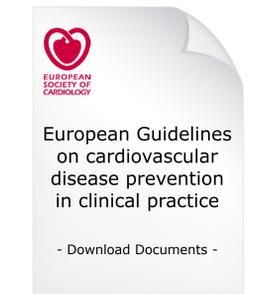
Para examinar este fenómeno en humanos, 12 hombres sanos no hipertensos recibieron comprimidos de sal de liberación lenta además de sus dietas normales durante 2 semanas. Varias especies de lactobacilos se agotaron, los linfocitos TH17 aumentaron y la presión arterial aumentó al final de la prueba.

**COMENTARIO:** Informes anteriores han indicado que el microbioma intestinal probablemente desempeña un papel en la causa de la obesidad, la diabetes tipo 2 y la aterosclerosis. Ahora viene la evidencia de su posible papel en la hipertensión sensible a la sal. En ratones y humanos, una dieta rica en sal agota varias especies de Lactobacillus, activa un subconjunto de linfocitos que es importante en la autoinmunidad y aumenta la presión arterial. Esto es consistente con los informes anteriores de que una dieta alta en sal causa brotes de encefalomielititis sistémica experimental en un modelo animal de esclerosis múltiple y que los probióticos ricos en Lactobacillus reducen la presión arterial en los seres humanos. ¿Podría algún día tratar la hipertensión sensible a la sal con probióticos?

Hazte SOCI@ de la SAHTA o Actualiza tus datos +

La SAHTA en las Redes Sociales

28º SAHTA Congreso médico 16ª JORNADAS DE ENFERMERÍA 13ª JORNADAS DE FARMACÉUTICOS



PLANCUÍDATE+ -SAL = +SALUD

