



Actualidad en CARDIOLOGÍA CLÍNICA

Octubre 2017

SUMARIO

Página 2

Situación actual del control de la hipertensión arterial y de la diabetes tipo 2 en España

Dr. Juan Cosin Sales
Servicio de Cardiología.
Hospital Arnau de Vilanova,
Valencia

Página 4

Terapia combinada para el tratamiento de la hipertensión arterial

Dr. Vivencio Barrios Alonso
Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario,
Ramón y Cajal, Madrid

Página 6

Manejo de los antidiabéticos no insulínicos por el cardiólogo clínico. ¿Qué debemos saber?

Dr. Martín Ruiz Ortiz
Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario
Reina Sofía, Córdoba

Página 8

Inhibidores SGLT2. ¿El futuro para el paciente con diabetes y cardiopatía?

Dra. Marisol Bravo Amaro
Servicio de Cardiología.
Hospital Álvaro Cunqueiro,
Vigo (Pontevedra)

EDITORIAL



Puesta al día en hipertensión arterial y diabetes

Dr. Carlos Escobar Cervantes

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz, Madrid

Bienvenidos a esta tercera edición de Actualidad en Cardiología Clínica. En esta ocasión los temas elegidos son la hipertensión arterial y la diabetes, dos de los principales factores de riesgo cardiovascular, que lejos de estar controlados, las cifras actuales muestran datos muy preocupantes.

Recientemente se ha comunicado que la hipertensión arterial mata casi el doble que hace diez años en España. Así, las enfermedades causadas por la hipertensión arterial han pasado de provocar 6.661 muertes en nuestro país en 2005 a causar 12.675 fallecimientos en 2015. Esto se debe principalmente a dos motivos: por un lado, a que el número de pacientes hipertensos cada vez es mayor, no sólo por el envejecimiento de la población, sino que también hay hipertensos que debutan a una edad cada vez más joven, y por otro, porque un gran número de pacientes hipertensos no logran los objetivos de control de presión arterial recomendados por las guías de práctica clínica. Las cosas no están mucho mejor en el caso de la diabetes mellitus. De hecho, el número de diabéticos no hace sino aumentar día a día. Así, si en el año 2000 se estimaba que había 171 millones de pacientes con diabetes en todo el mundo, se ha calculado que esta cifra alcanzará los 350 millones en 2030. Aunque existen varios motivos que explicarían este incremento, parece que los cambios en el estilo de vida, junto con el aumento del sedentarismo y de la obesidad, serían los responsables más importantes. Al igual que ocurría con la hipertensión arterial, las cifras actuales de control de la

diabetes distan mucho de ser ideales. En la presente monografía, el Dr. Juan Cosin Sales analiza la situación actual del control de la hipertensión arterial y de la diabetes en nuestro país.

Desde los 90 las cifras de pacientes que lograban los objetivos de presión arterial han aumentado de manera progresiva. Por ejemplo, si en PRESCAP 2002 el 36,3% de los varones y el 35,9% de las mujeres lograban los objetivos de presión arterial, estos números subieron hasta el 44,7% y 47,9%, respectivamente en 2010. Esta mejoría se debió fundamentalmente a un mayor uso de la terapia combinada, del 44,2% en 2002 al 63,9% en 2010 en varones, y del 43,9% al 63,2%, respectivamente, en mujeres. En consecuencia, uno de los pilares para mejorar el control de la presión arterial debe ser el mayor uso de las combinaciones de fármacos antihipertensivos, que todavía es claramente insuficiente. Sin embargo, no todas las combinaciones han demostrado ser igual de eficaces o beneficiosas. El Dr. Vivencio Barrios Alonso analiza en su artículo la utilidad de las combinaciones en el tratamiento de la hipertensión arterial y cuáles deberían emplearse de manera preferencial según la situación clínica del paciente.

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en los sujetos con diabetes. Hasta hace pocos años se conocía que el control adecuado de la diabetes era capaz de disminuir el riesgo de presentar complicaciones microvasculares. Sin embargo, existían ciertas dudas acerca del efecto sobre las complicaciones macrovasculares, sobre todo

cuando el control de la HbA1c era muy estricto, principalmente en las poblaciones más frágiles, como los ancianos o aquellos con una evolución de la diabetes más prolongada. Además, a raíz de ciertas publicaciones, surgieron dudas acerca de la seguridad cardiovascular de algunos fármacos antidiabéticos. Por todo ello, desde hace casi una década, se exige que para que un fármaco antidiabético sea aprobado para su uso en la práctica clínica se haya demostrado su seguridad cardiovascular en ensayos clínicos específicamente diseñados. El número de pacientes con diabetes que acuden a las consultas de cardiología es muy elevado. De hecho, se estima que aproximadamente uno de cada tres pacientes con cardiopatía isquémica tienen diabetes. En consecuencia, el cardiólogo clínico debe estar familiarizado con el manejo básico de estos fármacos. Por todo ello, los dos últimos artículos se centran específicamente en estos aspectos. El Dr. Martín Ruiz Ortiz analiza lo que el cardiólogo clínico debe saber acerca del manejo de los antidiabéticos no insulínicos, y la Dra. Marisol Bravo Amaro se centra en los inhibidores SGLT2, que parecen el grupo más prometedor en el manejo del paciente diabético con cardiopatía.

En definitiva, los temas tratados en esta *newsletter* tienen un gran interés para el cardiólogo clínico. Además, se ha contado con la participación de cuatro grandes expertos en la materia para su desarrollo. Esperamos que esta *newsletter* os resulte interesante, y que sean de utilidad para vuestro quehacer diario.



Situación actual del control de la hipertensión arterial y de la diabetes tipo 2 en España

Dr. Juan Cosin Sales

Servicio de Cardiología. Hospital Arnau de Vilanova, Valencia

La hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo más prevalente y según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la primera causa de muerte en el mundo. Por ello es de gran importancia su detección precoz y la instauración de un tratamiento adecuado que permita alcanzar el objetivo terapéutico. No obstante, esto resulta muchas veces complicado debido a varios motivos: que es asintomática, a la poca conciencia de enfermedad del paciente (y de algunos médicos) y, en los pacientes ya diagnosticados y tratados, que frecuentemente el control no es el óptimo debido al incumplimiento terapéutico. Por todo ello, es importante conocer distintos aspectos epidemiológicos de la HTA en nuestro país, que pueden ir desde su prevalencia, al grado de control y los tratamientos utilizados.

En el estudio Di@bet.es solo el 26,6% de HTA estaban controlados.

Recientemente el estudio Di@bet.es¹ cifra la prevalencia de la HTA en el 42,6% de la población Española (lo que equivaldría a 16,5 millones de personas). Esta prevalencia es discretamente superior entre los varones que entre las mujeres (el 49,9 frente al 37,1%; $p < 0,001$), especialmente a edades tempranas, ya que la prevalencia de HTA en las mujeres va aumentando claramente con la edad, hasta llegar a rebasar la prevalencia de los varones a partir de los 70 años. Dada la naturaleza de la HTA, al tratarse de una patología asintomática, es de interés conocer que porcentaje estaban y no estaban diagnosticados. Se encontró que el 63,7% de los sujetos tenían conocimiento previo de su HTA, lo que equivale a decir que en España hay sobre 6 millones de per-

sonas HTA sin diagnosticar. En los pacientes diagnosticados de HTA y que estaban recibiendo tratamiento, el grado de control fue del 26,6%, siendo este grado de control inferior al encontrado en estudios previos que más adelante revisaremos. Los factores que se asociaban a un peor control fueron el sexo masculino, el sobrepeso u obesidad, y el diagnóstico asociado de diabetes mellitus (DM). En cuanto a los tratamientos utilizados, la mayoría estaba en monoterapia, siendo el grupo de fármacos más utilizado los IECA. La combinación fija más utilizada fue el diurético más antagonistas de los receptores de la angiotensina II (28,7%), seguida de diurético + IECA (15,7%).

Previamente a este reciente estudio, los datos sobre control de la HTA en nuestro país eran más alentadores, e incluso registros previos realizados de forma seriada, con metodologías similares, como son los registros PRESCAP² 2002, 2006 y 2010 o CARDIOTENS³ 1999 y 2009 habían demostrado una tendencia temporal hacia una mejora continuada en el grado de control. Los estudios PRESCAP mostraron cómo el porcentaje de hipertensos controlados fue mejorando progresivamente en los últimos años, pasando del 36% en 2002, al 41,5% en 2006 y 47% en 2010. La figura 1 muestra esta evolución según el género de los pacientes estudiados. De forma similar, el registro CARDIOTENS mostró como el grado de control pasó del 40% en 1999 al 55% en 2009, lo que suponía un incremento relativo del 38,5%. En el estudio CARDIOTENS, la falta de control de la PA se asociaba a factores relacionados con el estilo de vida y la alimentación, concretamente con la obesidad y el tabaquismo, que ambos se relacionaban con un peor control.

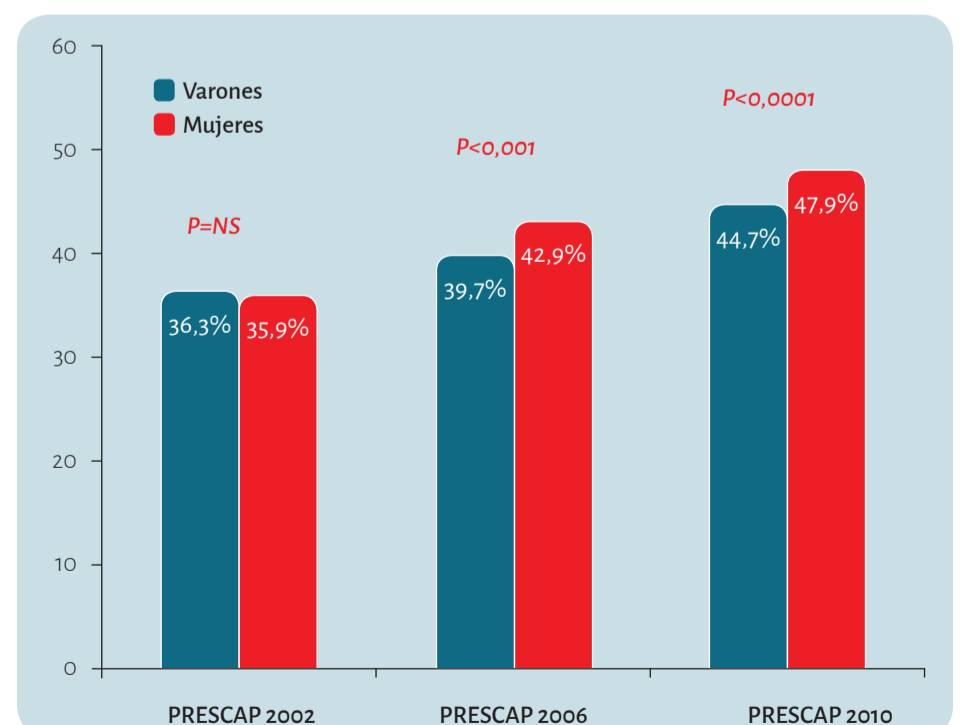
El peor control de la HTA en el estudio Di@bet.es podría pensarse que es por haber utilizado unos parámetros más estrictos en la definición de HTA controlada, pero por

En España la mortalidad por enfermedad HTA aumenta.

el contrario, la definición de HTA controlada es muy similar en todos los estudios comentados. Las posibles explicaciones a este peor grado de control en el registro Di@bet.es se podrían dividir en aquellas relacionadas con el médico y aquellas del paciente. Respecto al médico, la falta de claridad y uniformidad sobre los objetivos de control en las distintas guías de práctica clínica han dificultado que los médicos tengamos claro cuáles son los objetivos de control, habiendo pasado del "cuanto más bajo mejor" de hace unos años a tener objetivos mucho más laxos en las guías más recientes, especialmente en los pacientes ancianos, donde parece, según datos del estudio SPRINT⁴, que un con-

trol estricto de la HTA puede contribuir favorablemente a la reducción de eventos cardiovasculares. Esto ha confundido a los médicos y ha contribuido a la inercia terapéutica en el control de la HTA. También, la falta de nuevos tratamientos en el ámbito de la HTA ha hecho que se le preste menor importancia a este importante factor de riesgo. Sobre la población, el envejecimiento progresivo dificulta también el control, ya que el incremento de la edad condiciona una mayor prevalencia de HTA sistólica aislada, con las sabidas dificultades de tratamiento. Por último, las dificultades socioeconómicas del periodo de crisis también han contribuido a este peor control. El peor control de la HTA en los últimos años es de gran importancia, de hecho, en el análisis de las causas de mortalidad del Instituto Nacional de Estadística del año 2015, el único apartado de la mortalidad cardiovascular que permanecía en ascenso era la mortalidad por causas relacionadas con enfermedades hipertensivas,

Figura 1. Control de la presión arterial en España según el sexo



P para tendencia 2002-10 (varones) $< 0,0001$

P para tendencia 2002-10 (mujeres) $< 0,0001$

Barrios V, et al. J Hypertens 2015;33:1098-1107.

reflejo este del peor control de la HTA. Por ello, es muy importante recordar la importancia del adecuado control de la HTA, para que entre todos logremos reducir las complicaciones relacionadas con la HTA, especialmente tras los datos del SPRINT⁴ en los que parece que un control estricto en cierto grupo de pacientes es favorable para su pronóstico.

Respecto al control de la DM2, al igual que el control de la HTA, es de gran importancia, ya que como bien sabemos, su incidencia y prevalencia están aumentando en España. El estudio Di@bet.es⁵ mostró que la prevalencia total ajustada por edad y sexo fue del 13,8% y en casi la mitad de los casos (6%) desconocían que eran diabéticos. Además de la alta prevalencia, el control de la DM2 es importante ya que los diabéticos consumen el doble de recursos sanitarios que los no diabéticos y estos costes aumentan conforme el paciente desarrolla las complicaciones propias de la enfermedad, habitualmente relacionados con un peor control.

Aproximadamente, el 50% de diabéticos tienen su HbA1c controlada.

A pesar de ello, el adecuado control de los DM2 es complejo y todavía insuficiente. Al igual que ocurría con el control de la HTA, varios registros confirman que existe una discordancia entre las recomendaciones de las guías y lo conseguido en la práctica clínica. Recientemente, un registro realizado en el ámbito de la atención primaria en Cataluña identificó que la HbA1c media de los sujetos con DM2 era de $7,15 \pm 1,5\%$, estando el 56% de los pacientes con cifras $\leq 7\%$ ⁶. A nivel nacional, D. Orozco et al publicaron unos años antes datos similares, con un 50,6% de DM2 con HbA1c $< 7\%$ ⁷.

Para mejorar este control terapéutico en el paciente DM2 parece de gran importancia la intensificación del tratamiento. El estudio

DIAMOND⁸ (*Degree of control and delayed intensification of antihyperglycaemic treatment in type 2 diabetes mellitus patients in primary care in Spain*) nos demostró cómo el añadir un segundo antidiabético permitía disminución media de la HbA1c de alrededor del 1% y pasar de un 12,2% a un 51,6% de pacientes en objetivo (HbA1c $< 7\%$). El aspecto negativo que resaltó este registro es que esta optimización del tratamiento se realizaba con valores de HbA1c un punto por encima del recomendado en las guías, lo que suponía un retraso de casi 3 años.

No obstante, aunque los datos de control en el paciente DM2 no son todo lo positivos que desearíamos, la mortalidad asociada a la DM2 parece que va en disminución. D. Orozco et al⁹ acaban de publicar los datos de mortalidad por DM2 en España entre los años 1998-2013, y encuentran una clara reducción de la mortalidad, que está en torno a un 37%, con resultados distintos según sexos: una reducción del 25% en varones y del 41% en mujeres. Esta reducción en la mortalidad

de los pacientes con DM2, se podría explicar por el mejor control de los factores de riesgo, especialmente del colesterol y la HTA, así como la mejora en los tratamientos de los eventos cardiovasculares agudos (síndrome coronario agudo e ictus), además de las mejoras en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Pero de cara al futuro, la continua aparición de nuevos fármacos para el tratamiento de la DM2, como los inhibidores de la SGLT2 y los agonistas GLP-1, que además de facilitarnos el control de la Hb glicosilada del paciente diabético, están demostrando ser capaces de reducir la morbimortalidad cardiovascular, van a permitir que estas cifras mejoren todavía más en el futuro.

La mortalidad en los diabéticos se está reduciendo.

Con los datos comentados, parece claro que tenemos margen de mejora en el control de las cifras de HTA y HbA1c de nuestros pacientes, ya que de esta forma contribuiremos a reducir sus complicaciones y mejorar su calidad de vida. El uso de los nuevos tratamientos para el control de la DM2, seguro que contribuirán a esta mejora. No obstante, tal y como hemos comentado, esta optimización en el control de los factores de riesgo, no es sencilla y depende de varios aspectos (figura 2) que tendremos que trabajar entre los distintos implicados en el manejo de estos pacientes.

Figura 2. Factores relacionados con la falta de control de HTA y HbA1c

Inercia terapéutica	Falta de adherencia	Problemas del sistema sanitario
<ul style="list-style-type: none"> Falta de formación Guías poco claras Miedo a hipoglucemia o hipotensión 	<ul style="list-style-type: none"> Ausencia de síntomas Falta de concienciación Desconocimiento de la enfermedad 	<ul style="list-style-type: none"> Falta de tiempo en consulta Coste de los fármacos Aspectos burocráticos

Referencias

- Menendez, E, Delgado E, Fernandez-Vega F, Prieto MA, Bordiu E, Calle A, et al. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. Rev Esp Cardiol. 2016;69(6):572-578.
- Barrios V, Escobar C, Alonso-Moreno FJ, Prieto MA, Pallares V, Rodríguez-Roca G, Llisterri JL; Working Group of Arterial Hypertension of the Spanish Society of Primary Care Physicians (Group HTASEMERGEN), the PRESCAP 2010 investigators. Evolution of clinical profile, treatment and blood pressure control in treated hypertensive patients according to the sex from 2002 to 2010 in Spain. J Hypertens. 2015 May;33(5):1098-107.
- Cordero A, Bertomeu-Martínez V, Mazón P, Fácila L, Bertomeu-González V, Cosín J, Galve E, Núñez J, Lekuona I, González-Juanatey JR. Factores asociados a la falta de control de la hipertensión arterial en pacientes con y sin enfermedad cardiovascular. Rev Esp Cardiol. 2011;64(7):587-593.
- SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2103-16.
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. Diabetologia. 2012;55:88-93.
- Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). Diabetes Care. 2012;35:774-9.
- Orozco-Beltrán D, Gil-Guillén VF, Quirce F, Navarro-Pérez J, Pineda M, Gomez-dela-Cámara A, et al. Control of diabetes and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care. The gap between guidelines and reality in Spain. Int J Clin Pract. 2007;61:909-15.
- Conthe P, Mata M, Orozco D, Pajuelo F, Barreto CS, Anaya SF, et al. Degree of control and delayed intensification of antihyperglycaemic treatment in type 2 diabetes mellitus patients in primary care in Spain. Diabetes Res Clin Pract. 2011;91:108-14.
- Orozco-Beltrán D, Sanchez E, Garrido A, Quesada JA, Carratala-Munuera MC, Gil-Guillén VF. Evolución de la mortalidad por diabetes mellitus en España: análisis del periodo 1998-2013. Rev Esp Cardiol. 2017;70:433-443.



Terapia combinada para el tratamiento de la hipertensión arterial

Dr. Vivencio Barrios Alonso

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario, Ramón y Cajal, Madrid

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Existe una relación directa entre las cifras de presión arterial (PA) sistólica y diastólica, y la mortalidad tanto coronaria como por ictus, relación que se hace más intensa conforme aumenta la edad de los sujetos¹.

Por ello, alcanzar los objetivos de PA es fundamental para mejorar el pronóstico en el paciente hipertenso. Incluso pequeños descensos en las cifras de PA se traducen en un número significativamente menor de eventos². Por otra parte, no sólo es importante lograr el control de la PA, sino también la rapidez con la que se consigue, ya que cuanto antes se alcancen los objetivos, independientemente del tratamiento antihipertensivo empleado, más protegido estará el paciente de presentar eventos cardiovasculares³.

Si bien las tasas de control de PA en el mundo globalmente son aún muy mejorables, hay que destacar que en los últimos años hemos asistido a un incremento notable en el control de la HTA, y ese mejor control se ha debido en gran medida a

un mayor uso de la terapia combinada^{4,5}. En España esta evolución se ha visto de forma muy evidente⁶. Así, mientras en 2002 más de la mitad de los pacientes hipertensos estaba con monoterapia, en 2010 ya sólo uno de cada 3 pacientes tomaba un solo fármaco antihipertensivo⁷.

Justificación del empleo de la terapia combinada

Aunque clásicamente había gran preocupación por cuál era el fármaco antihipertensivo de primera elección en el tratamiento de la HTA, las evidencias demuestran que la mayoría de los pacientes hipertensos van a necesitar al menos 2 fármacos para lograr los objetivos de PA. Esto se debe a que la HTA en una enfermedad sistémica multifactorial, en la que están implicadas varias vías neuroendocrinas. En consecuencia, la inhibición de sólo una de ellas resulta habitualmente insuficiente, mientras que la combinación de antihipertensivos con mecanismos de acción diferentes ha demostrado una mayor eficacia en el tratamiento del paciente hipertenso. En consecuencia, para la mayoría de

los sujetos con HTA no se trata de decidir cuál es el mejor antihipertensivo, sino cuál es la mejor combinación de fármacos. Pero, ¿qué aporta la terapia combinada? Las ventajas se basan en una mayor eficacia como consecuencia de la combinación de diferentes mecanismos de acción, a veces aditivos y otras sinérgicos, así como una menor incidencia de efectos adversos, en unas ocasiones porque es necesaria una menor dosis de fármaco y en otras porque se ponen en marcha mecanismos compensatorios. Además, las combinaciones fijas frente a las libres mejoran el cumplimiento terapéutico, lo que podría facilitar la consecución de objetivos a largo plazo⁸.

Desde 2007 las guías europeas recomiendan el tratamiento con al menos 2 fármacos antihipertensivos cuando no se consigan los objetivos de PA con monoterapia, o directamente como primera línea en determinadas situaciones como elevaciones importantes de la PA, pacientes de alto o muy alto riesgo cardiovascular o cuando se necesiten unos objetivos de PA más estrictos, recomendaciones que siguen vigentes en las revisiones y guías posteriores (figura 1), aconsejando además el empleo de combinaciones fijas mejor que las libres, para facilitar la adherencia y el cumplimiento terapéutico⁹⁻¹¹. El próximo año está prevista la aparición de unas nuevas guías europeas, que probablemente concederán una relevancia aún mayor a la terapia combinada.

¿Cuáles son las combinaciones más utilizadas?

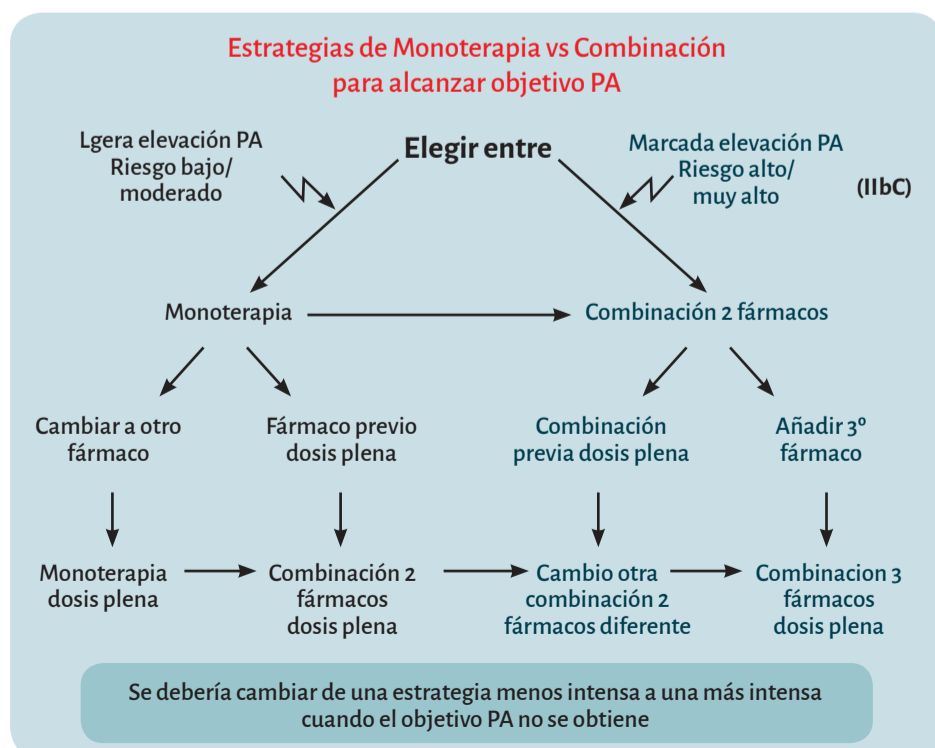
Las guías recomiendan como combinaciones preferentes las de un bloqueante del sistema renina-angiotensina (SRAA), IECA o ARA II, con un diurético tiazídico o con un calcioantagonista. Aunque otras combinaciones pueden ofrecer también algunas ventajas en determinadas situaciones clínicas. En cuanto a la elección de un IECA o un ARA II, si bien en el

estudio ONTARGET ambos tratamientos ofrecieron unos resultados clínicos similares en morbimortalidad cardiovascular, los pacientes tratados con el ARA II tuvieron una mayor persistencia en el tratamiento, debido al mejor perfil de tolerabilidad de esta familia, lo que sin duda aporta un valor clínico añadido^{12,13}.

Justificación de la combinación de calcioantagonistas con inhibidores del sistema renina-angiotensina

Fisiológicamente el SRAA juega un papel clave en la regulación tanto del volumen sanguíneo como de las resistencias vasculares sistémicas. Pero la activación excesiva de este sistema produce efectos deletéreos a lo largo de todo el continuo cardiovascular. En consecuencia, su inhibición mediante IECA o ARA II va a tener efectos beneficiosos a nivel cardiovascular en el paciente hipertenso. Los calcioantagonistas son potentes vasodilatadores que inducen una activación refleja tanto del sistema nervioso simpático como del SRAA, produciendo un aumento de angiotensina II y un balance negativo de sodio, por lo que al añadir un inhibidor del SRAA aumenta más el efecto antihipertensivo de éstos últimos¹⁴. Por otra parte, la combinación de calcioantagonistas con inhibidores del SRAA no sólo tiene una eficacia antihipertensiva mayor que cualquiera de las monoterapias, sino que además la incidencia de efectos adversos es menor, sobre todo el edema periférico¹⁵. Esto se debe a que los calcioantagonistas producen una disminución selectiva del tono precapilar pero no poscapilar, provocando un aumento de la presión intracapilar y secundariamente el edema. En cambio, los inhibidores del SRAA dilatan tanto el lecho vascular arterial como el venoso, lo que en compensa el efecto de los calcioantagonistas y se traduce en una reducción del edema.

Figura 1. Algoritmo terapéutico según las guías europeas de hipertensión arterial (adaptado de¹¹).



Justificación de la combinación de diuréticos con inhibidores del sistema renina-angiotensina

Las otras combinaciones especialmente recomendadas son la asociación de un inhibidor del SRAA con un diurético tiazídico. Esta combinación también tiene mecanismos sinérgicos que aumentan su potencia antihipertensiva en mayor medida que sus componentes en monoterapia, con una gran eficacia a lo largo de las 24 horas del día¹⁶. El diurético activa el SRAA, lo que hace que la PA sea más dependiente de la angiotensina II, lo que secundariamente aumenta la eficacia antihipertensiva de los inhibidores del SRAA. Por otra parte, los diuréticos tiazídicos, como hidroclorotiazida (HCTZ), el más utilizado en combinaciones fijas, facilitan la pérdida de potasio por el túbulo distal, sobre todo a altas dosis. Sin embargo, los inhibidores del SRAA tienen el efecto contrario sobre el potasio, lo que compensa la acción de HCTZ sobre este ión. Por otra parte, los diuréticos tiazídicos pueden empeorar el perfil metabólico en pacientes predispuestos, efecto que de alguna forma puede ser balanceado por la inhibición del SRAA. Como consecuencia de estos mecanismos, la combinación de un inhibidor del SRAA y un diurético tiazídico ha demostrado ser una opción terapéutica eficaz y segura en el tratamiento de la HTA¹⁷.

Otras combinaciones

Una combinación que se ha empleado previamente en la población hipertensa con un elevado riesgo cardiovascular y una excreción urinaria de albúmina incrementada ha sido la de IECA y ARA II. Sin embargo, los resultados del estudio ONTARGET demostraron que esta combinación producía más efectos adversos sin un aumento en el beneficio clínico¹², por lo que actualmente esta combinación está específicamente desaconsejada para el tratamiento de la HTA en las guías¹¹.

Triple terapia

Existe un porcentaje importante de pacientes hipertensos que no logran alcanzar objetivos de PA con 2 fármacos, siendo necesario añadir un tercer medicamento. Hay disponibles combinaciones fijas de 3 antihipertensivos (ARA II, HCTZ y amlodipino), lo que se conoce como triple

terapia. Estas combinaciones actúan a diferentes niveles, potenciando la eficacia antihipertensiva, y logrando una reducción mayor y sostenida de la PA durante 24 horas, con un buen perfil de seguridad. Además, al reducir el número de comprimidos se va a aumentar la adherencia al tratamiento^{18,19}. Los inconvenientes son la falta de flexibilidad debido a rigidez tanto en la dosificación de los componentes, como en el momento de la administración, imposibilitando administrar fármacos en diferentes momentos del día, lo que se conoce como cronoterapia.

¿Qué combinación usar?

Cuando hay que escoger una combinación en un paciente determinado. ¿Qué dicen las evidencias? Realmente la mayoría de los estudios lo que han demostrado es que la combinación es más eficaz que la monoterapia, y que las combinaciones fijas mejoran el cumplimiento terapéutico frente a las libres. La única comparación directa de 2 combinaciones fijas se realizó en el estudio ACCOMPLISH²⁰. En

este gran ensayo clínico se comparó el efecto de la combinación IECA y diurético (benazepril/HCTZ) frente a IECA y calcioantagonista (benazepril/amlodipino). Se incluyeron 11.506 pacientes con HTA y alto riesgo cardiovascular. El estudio se finalizó de manera prematura a los 36 meses al observar que, para una reducción similar de PA, la combinación IECA-calcioantagonista era claramente superior a la combinación IECA-HCTZ para reducir eventos cardiovasculares. ¿Se puede deducir que es siempre mejor la combinación de inhibidores del SRAA con calcioantagonistas que diuréticos en toda la población hipertensa? Seguramente no; hay que tener en cuenta que al inicio del estudio la mitad de la población era obesa y aproximadamente el 60% diabética. Como HCTZ puede tener ciertos efectos deletéreos sobre el perfil metabólico, en este contexto el beneficio de reducir la PA se pudo ver disminuido por los posibles efectos adversos de HCTZ. Por tanto, sólo se puede afirmar que en la población hipertensa tipo ACCOMPLISH la mejor combinación es la de inhibidor del SRAA y calcioantagonista.

En cualquier caso, ante la carencia de estudios que comparen las combinaciones disponibles en diferentes subpoblaciones, la mejor actitud será individualizar el tratamiento en cada paciente. En pacientes con un riesgo elevado de presentar diabetes o síndrome metabólico o bien que tengan cardiopatía isquémica será mejor la combinación de inhibidor del SRAA con calcioantagonistas. En cambio, en pacientes con insuficiencia cardíaca o riesgo de presentarla o con tendencia a presentar edemas, será preferible la combinación con diurético. La triple combinación se reservará a aquellos sujetos que o bien ya estén tomando 3 fármacos antihipertensivos y se quiera mejorar el cumplimiento, o en aquellos que con 2 fármacos antihipertensivos no logren alcanzar los objetivos de PA.

En definitiva, a la hora de prescribir una combinación a un paciente hipertenso es necesario individualizar, valorando tanto las características clínicas del paciente como la experiencia del propio médico con el empleo de las mismas.

Referencias

- Lewington S, et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-13.
- Banegas JR, Rodríguez F. Riesgo cardiovascular en la población española. ¿Heterogeneidad geográfica? *Rev Clin Esp* 2004;204:611-13.
- Basile JN, Chrysant S. The importance of early antihypertensive efficacy: the role of angiotensin II receptor blocker therapy. *J Hum Hypertens*. 2006;20:169-75.
- Barrios V, Escobar C. Letter regarding article Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among United States adults with hypertension: the national health and nutrition examination survey, 2001 to 2010. *Circulation* 2013;127(24):e859.
- Mills KT, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016;134):441-50.
- Barrios V, et al. Evolution of blood pressure control in Spain. *J Hypertens*. 2007;25:1975-7.
- Barrios V, et al. Evolution of clinical profile, treatment and blood pressure control in treated hypertensive patients according to gender from 2002 to 2010 in Spain. *J Hypertens* 2015;33(5):1098-1107.
- Escobar C, Barrios V. Combined therapy in the treatment of hypertension. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010;24:3-8.
- Mancia G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
- Mancia G, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009; 27: 2121-58.
- Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281-357 y *Eur Heart J* 2013;34:2159-219.
- ONTARGET Investigators, Yusuf S, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59.
- Barrios V, Escobar C, Prieto L, Herranz I. Adverse events in clinical trials: is a new approach needed?. *Lancet* 2008;372:535-36.
- Barrios V, Escobar C, Echarri R. Fixed combinations in the management of hypertension: perspectives on lercanidipine-enalapril. *Vasc Health Risk Manag*. 2008; 4: 847-853.
- Fogari R, et al. Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2007; 21:220-4.
- Coca A, et al. Once-daily fixed-combination irbesartan 300 mg/hydrochlorothiazide 25 mg and circadian blood pressure profile in patients with essential hypertension. *Clin Ther* 2003;25:2849-64.
- Barrios V, Escobar C. Olmesartan medoxomil plus hydrochlorothiazide for treating hypertension. *Expert Opin Pharmacother*. 2008; 9: 129-136.
- Calhoun DA, et al. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. *Hypertension*. 2009;54:32-9.
- De la Sierra A, et al. Blood pressure control with angiotensin receptor blocker-based three-drug combination therapy: An overview of key trials. *Adv Ther* 2012;29(5):401-415.
- Jamerson K, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.



Manejo de los antidiabéticos no insulínicos por el cardiólogo clínico. ¿Qué debemos saber?

Dr. Martín Ruiz Ortiz
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

La diabetes mellitus, especialmente la tipo 2 (DM2), es una enfermedad que interesa al cardiólogo clínico por varios motivos. En primer lugar, por su asociación con la enfermedad cardiovascular (CV). La prevalencia de DM2 es elevada en la mayoría de las patologías cardiovasculares (CV), con cifras que alcanzan hasta el 30-35% en pacientes con cardiopatía isquémica estable. Además la DM2 representa un factor de pronóstico desfavorable en la evolución de todas las cardiopatías. Por tanto, el cardiólogo clínico se encuentra en una posición privilegiada de influir de forma favorable en el pronóstico de estos pacientes, implicándose de forma activa en el tratamiento de esta población. El manejo general de la DM2 tiene como objetivo último mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes e incluye en primer lugar la dieta, el ejercicio físico y el control estricto de los factores de riesgo CV (tabla 1).

En los últimos años algunos estudios han mostrado que no sólo algunos fármacos no conseguían disminuir los eventos CV al tratar la DM2, sino que, en algunos casos se han observado efectos adversos de estos fármacos como episodios CV mayores, mortalidad o aumentos de ingresos

por insuficiencia cardiaca, tanto por su efecto directo hipoglucemiante como por sus efectos a nivel CV. Otros estudios publicados en los últimos dos años han demostrado, por primera vez, que fármacos hipoglucemiantes han conseguido reducciones importantes en eventos CV mayores, como los ingresos por insuficiencia cardiaca, el ictus, la mortalidad CV y la mortalidad total en pacientes con DM2 y alto riesgo CV. Es por tanto fundamental conocer las características de eficacia y seguridad de los antidiabéticos para una correcta prescripción de los mismos en los pacientes diabéticos con enfermedad CV.

La metformina es el antidiabético oral más ampliamente usado, y el recomendado como primer escalón terapéutico por la mayoría de las guías de práctica clínica internacionales. La razón es la enorme experiencia acumulada sobre su uso, su eficacia, buena tolerancia, seguridad y bajo coste. Los estudios de seguridad con la metformina han demostrado que el tratamiento a largo plazo con metformina es seguro y consigue una disminución significativa de complicaciones microvasculares. También se observó una reducción del infarto de miocardio en el subgrupo

de pacientes con DM2 de reciente comienzo y sobrepeso, aunque esto último no ha sido confirmado por otros metaanálisis. La metformina sí ha demostrado beneficio en pacientes con DM2 e insuficiencia cardiaca en estudios observacionales y metaanálisis. Las principales limitaciones para la prescripción de la metformina son la tolerancia digestiva y la función renal. Los efectos adversos digestivos pueden minimizarse comenzando con dosis bajas (425 mg/12 h) y aumentando progresivamente la dosis. En cuanto a la función renal, la metformina está contraindicada para aclaramientos de creatinina <30 ml/mn/1,73 m² y podría mantenerse con monitorización estrecha de la función renal en el paciente que ya la estuviera tomando y cuyo aclaramiento de creatinina desciende entre 30-45 ml/mn/1,73 m². No debería iniciarse en pacientes con aclaramiento <45 ml/mn/1,73 m². La acidosis láctica es una complicación rara que está asociada con la insuficiencia renal.

Las sulfonilureas (SU) son fármacos que estimulan la secreción de insulina por el páncreas (fármacos secretagogos). Aparte de que pueden provocar ganancia ponderal y tienen un riesgo no despreciable de hipoglucemias, su seguridad CV está cuestionada a causa de diversos estudios. Fármacos de primera generación de esta familia, como la tolbutamida, se han asociado a un aumento de mortalidad CV. Distintos metaanálisis y estudios observacionales no han sido concluyentes en cuanto a la asociación con eventos CV. Así, algunos de ellos, al compararlos con otros fármacos hipoglucemiantes no parecen aumentar los eventos CV, pero sí el riesgo de ictus y la mortalidad total. Otros han observado un aumento de la mortalidad total y CV, sobre todo al compararlos con metformina. Únicamente la gliclazida ha demostrado no aumentar las complicaciones macrovasculares y tener un efecto nefroprotector. Por tanto, hasta la fecha, las SU, como grupo, no han demostrado reducir las complicaciones macrovasculares de la

DM2, y parecen implicar un riesgo aumentado de eventos.

Las glinidas, repaglinida y nateglinida, son también secretagogos como las SU, aunque actúan sobre todo bajando la glucemia post-prandial. Provocan ganancia de peso e hipoglucemias, aunque en menor grado que las SU. No se dispone de evidencia suficiente para confirmar su seguridad CV, y de hecho, su asociación con hipoglucemias y sus efectos CV similares a las SU en un único estudio desaconsejan su uso como primera elección.

Los inhibidores de las alfa-glucosidasas, acarbosa y miglitol, actúan a nivel del tubo digestivo, donde inhiben la escisión de las grandes moléculas de hidratos de carbono, retrasan la absorción de las mismas y reducen la glucemia posprandial. Entre sus efectos adversos más frecuentes están el meteorismo y la diarrea. Se ha demostrado que provocan disminuciones de los triglicéridos a nivel posprandial y no tienen efectos significativos sobre la presión arterial ni sobre el peso. Las evidencias de seguridad CV con acarbosa proceden de un pequeño estudio en pacientes intolerantes a la glucosa que demostró un descenso del riesgo de eventos CV en comparación con placebo, y de un metaanálisis que ha descrito una reducción del riesgo relativo de infarto y eventos CV. En la actualidad está en marcha un ensayo clínico de seguridad cardiovascular en pacientes con cardiopatía isquémica y tolerancia alterada a la glucosa. En resumen, aunque los datos preliminares parecen esperanzadores, es preciso aguardar al resultado de los estudios en curso para determinar con certeza la seguridad cardiovascular de este grupo terapéutico.

Las glitazonas activan los receptores nucleares *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR-) y ejercen su acción a través de diversos mecanismos: mejoran la resistencia insulínica con poca o nula tendencia a producir hipoglucemia, incrementan la captación de glucosa por el

Tabla 1. Objetivos de control de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular

Tabaquismo	Cese absoluto
Presión arterial	$<140/85$ mmHg ¹
c-LDL	<70 mg/dL
HbA1c	$<7\%$ ²
Ejercicio físico	Intensidad moderada 30 min/d, 5 días por semana
Peso corporal	IMC = 25 kg/m ² Perímetro abdominal en hombres <102 cm y en mujeres <88 cm

¹ En pacientes jóvenes o con albuminuria o retinopatía: 130/80 mmHg.

² Se debe individualizar el objetivo de A1C según las características clínicas del paciente: tiempo de evolución de la DM, edad, comorbilidad, riesgo de hipoglucemia, expectativa de vida.

c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja calidad; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal.

músculo esquelético y disminuyen la producción hepática de glucosa. Son fármacos que provocan retención hidrosalina y edemas periféricos, aumento de peso e insuficiencia cardiaca, por lo tanto están contraindicados en pacientes con insuficiencia cardiaca o en riesgo de padecerla. La rosiglitazona ya no se comercializa en Europa porque aumenta el riesgo de infarto, y sí está disponible la pioglitazona, que no se ha asociado a infarto, pero no se recomienda en los pacientes con enfermedad CV por el riesgo de insuficiencia cardiaca.

Los inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa tipo 4 (iDPP-4) impiden la inactivación del péptido semejante a glucagón tipo 1 (GLP-1) y de ese modo, prolongan la vida media de esta hormona, con lo cual mejoran de forma significativa el control glucémico en ayuno y posprandial, sin producir hipoglucemia. Los estudios de seguridad CV con este grupo de fármacos ya han sido publicados para la sitagliptina, saxagliptina y alogliptina, y han mostrado que todos ellos son seguros en cuanto a un efecto neutro en los eventos CV globalmente considerados, aunque alguno de ellos, como la saxagliptina, se ha asociado a un aumento con los ingresos por insuficiencia cardiaca. Si bien la alogliptina también se ha relacionado con este riesgo, la asociación no está tan clara. En cuanto a vildagliptina, tiene un metaanálisis frente a placebo u otros antidiabéticos donde se muestra seguridad en eventos CV, incluida insuficiencia cardiaca. Los estudios de seguridad de la linagliptina están aún en curso. Por tanto, este grupo farmacológico parece tener un perfil de seguridad

CV adecuado, sobre todo sitagliptina, pero no ha demostrado ninguna eficacia en la reducción de eventos CV.

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) actúan bloqueando este cotransportador (figura 1), de modo que se inhibe la reabsorción renal de glucosa (aumentando su excreción renal) y ayuda a la reducción de la hiperglucemia. Presentan un bajo riesgo de hipoglucemia, pero con su uso hay un aumento de infecciones genitourinarias. El estudio EMPA-REG OUTCOME ha supuesto un cambio de paradigma dentro de los estudios con antidiabéticos orales, pues la empagliflozina se ha convertido en el primero de estos fármacos que ha demostrado una disminución del riesgo cardiovascular en pacientes con DM2 y enfermedad CV o alto riesgo de eventos CV. Este estudio ha demostrado, en una población con enfermedad CV establecida, la mayoría con enfermedad coronaria previa, una reducción del 14% en el objetivo primario (un compuesto de mortalidad CV, infarto no mortal o ictus no mortal), del 38% en la mortalidad CV, del 35% en la hospitalización por insuficiencia cardiaca y del 32% en la muerte por cualquier causa. Además se demostró una disminución del 39% de la progresión de la insuficiencia renal en comparación con placebo. También se observaron diferencias significativas en la aparición de albuminuria y en la necesidad de diálisis. El estudio CANVAS, recientemente publicado, ha demostrado que la canagliflozina, en una población con enfermedad CV en su mayoría (66%), consiguió una reducción del 14% en el objetivo primario (mortalidad CV, infarto no mortal o ictus no mortal),

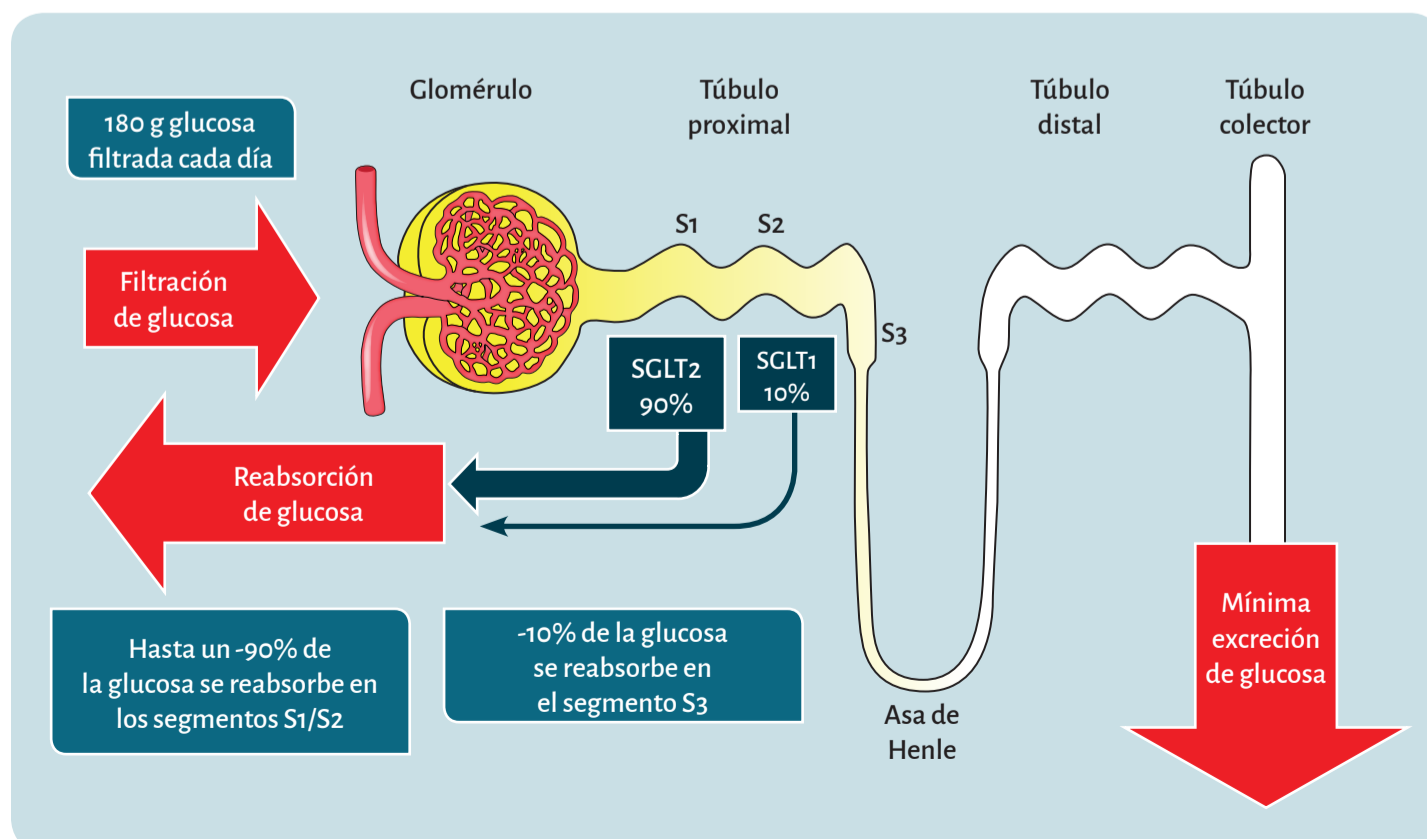
del 33% en la hospitalización por insuficiencia cardiaca y una posible reducción en eventos renales, aunque las reducciones en la mortalidad CV y la mortalidad total no alcanzaron la significación estadística. Se observó un aumento del riesgo de amputación de miembros inferiores, fundamentalmente a nivel distal (primer dedo del pie o metatarso). El estudio DECLARE está en curso y nos dará datos de seguridad CV de la dapagliflozina. Recientemente se ha publicado un estudio observacional de vida real, el CVD-REAL, que ha demostrado en una amplia muestra de pacientes, la mayoría libres de enfermedad CV, y tratados en su mayoría con canagliflozina y dapagliflozina, una disminución significativa de los ingresos por insuficiencia cardiaca y de la mortalidad total en los pacientes tratados con iSGLT2 frente a otros fármacos antidiabéticos. Por lo tanto, aunque este grupo farmacológico es prometedor para el tratamiento de nuestros pacientes, a fecha de hoy, sólo empagliflozina y canagliflozina han demostrado reducción de morbilidad CV, aunque con un perfil de eventos adversos diferente. Estos fármacos, según su ficha técnica, no deben iniciarse en pacientes con un filtrado glomerular <60 ml/min/1,73 m², deben mantenerse con precaución en pacientes que los toleran, y cuyo filtrado glomerular desciende <60 ml/min/1,73 m² y deben interrumpirse cuando sistemáticamente el filtrado glomerular sea <45 ml/min/1,73 m². Sin embargo, en ensayos clínicos estos fármacos han demostrado seguridad con filtrados glomerulares >30 ml/min.

Los análogos del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1

(aGLP-1) es otro grupo farmacológico no insulínico, aunque de administración parenteral en la actualidad. El GLP-1 es una hormona derivada del intestino que desempeña un papel importante en la secreción de insulina dependiente de la glucosa después de una comida. El GLP-1 también suprime la secreción de glucagón posprandial de las células alfa pancreáticas, ralentiza el ritmo del vaciado gástrico por su efecto en el nervio vago y estimula la saciedad a través de la activación del receptor en el hipotálamo. Estos efectos derivan en una reducción de la ingesta de alimentos y en una pérdida de peso. Desde la perspectiva del beneficio CV, en la actualidad se han publicado los resultados de los estudios pivotaes de lixisenatida, liraglutida y semaglutida. La lixisenatida no ha demostrado diferencias significativas en eventos CV frente a placebo. La liraglutida ha demostrado, en pacientes con DM2 y alto riesgo CV una reducción del 13% en el objetivo principal (muerte CV, infarto no fatal e ictus no fatal), sobre todo a expensas de una reducción del 22% en la mortalidad cardiovascular, y un 15% de reducción en la mortalidad total. La semaglutida, también en una población con enfermedad CV o renal en su mayoría, ha demostrado una reducción significativa del 24% en el objetivo compuesto (muerte CV, infarto no mortal o ictus no mortal), del 39% en el ictus no mortal, y del 35% en la revascularización coronaria o periférica, aunque con tasas similares de mortalidad CV. Se observó un efecto nefroprotector, pero las tasas de complicaciones por retinopatía fueron mayores en los pacientes tratados con semaglutida. Por tanto, estos fármacos han demostrado en su conjunto una disminución de eventos CV, aunque su administración parenteral y su elevado coste pueden suponer una limitación para su empleo.

El algoritmo terapéutico propuesto en el documento 'Actualización del tratamiento antidiabético en el paciente con enfermedad cardiovascular' de la Sociedad Española de Cardiología de 2016, recomienda en el primer escalón terapéutico, tras la dieta, el ejercicio físico y el control estricto de los factores de riesgo CV, a la metformina, siempre que el aclaramiento de creatinina sea superior a 45 ml/mn/1,73 m²; y añade, como alternativas si no se tolera, o como segundo fármaco si el control no es adecuado, a los iSGLT2, a los aGLP1 y a los iDPP4, teniendo en cuenta siempre la función renal.

Figura 1. Fisiología de la reabsorción de la glucosa en el túbulo contorneado proximal de la nefrona





Inhibidores SGLT2. ¿El futuro para el paciente con diabetes y cardiopatía?

Dra. Marisol Bravo Amaro

Servicio de Cardiología. Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo (Pontevedra)

La diabetes (DM) es una enfermedad crónica compleja que requiere estrategias de reducción del riesgo que van más allá del control glucémico¹. Es necesario que el cardiólogo clínico conozca qué fármacos son seguros, cuáles especialmente beneficiosos y cuáles evitar, sobre todo en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (ECV). Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (i-SGLT2) son una familia emergente que, además de ser eficaces en el control glucémico, tienen efectos cardioprotectores.

Inhibidores SGLT-2

Los i-SGLT2 actúan en la nefrona, inhibiendo la reabsorción de glucosa, favoreciendo glucosuria, natriuresis y, como consecuencia una pérdida neta de calorías, peso corporal y tensión arterial, efectos metabólicos de especial interés en el paciente DM2, hipertenso y obeso. El grado de glucosuria depende del filtrado glomerular, disminuyendo su eficacia a medida que disminuye la función renal y por tanto, no deben utilizarse con filtrado glomerular <45 ml/min/1,73 m². Los tres principios activos de este grupo de fármacos son: empagliflozina (EMP), canagliflozina (CAN) y dapagliflozina (DAPA).

EMPA-REG OUTCOME

Este estudio randomizado² ha comparado EMP con placebo en pacientes DM2 y ECV (prevención secundaria). Estudió > 7.000 pacientes con HBA1c entre 7-10%. El objetivo primario combinado (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o ictus no mortal) se redujo significativamente con EMP frente a placebo. En un seguimiento a 3,1 años, se redujeron los ingresos por insuficiencia cardiaca en 35%, la muerte cardiovascular en 38% y la mortalidad por cualquier causa en 32%, sin diferencias entre 10 o 25 mg

de EMP, en cuanto a beneficio clínico. Además, en el subestudio EMPAREG (subestudio renal) se mostró efecto nefroprotector. En cuanto a seguridad, hubo un incremento de infecciones urinarias en varones y de infecciones genitales en ambos sexos, sin diferencias en fracturas o cetoacidosis diabética.

CANVAS

El estudio CANVAS³ tiene un diseño complejo (programa-Canvas y Canvas-renal). Es randomizado, doble ciego, multicéntrico e internacional con >10.000 pacientes DM2 con HBA1c entre 7-10% con ECV si eran >30 años (prevención secundaria 65%) o >50 años con más de 3 factores de riesgo cardiovascular (prevención primaria). El objetivo primario combinado (muerte cardiovascular, infarto no fatal o ictus no fatal) se redujo significativamente en el grupo de CANA. También hubo beneficio en el objetivo secundario (rehospitalización por insuficiencia cardiaca, pérdida del filtrado glomerular de más del 40% o desarrollo de insuficiencia renal terminal con necesidad de diálisis o muerte de causa renal).

En cuanto a la seguridad, hubo un incremento de infecciones genitourinarias micóticas, de amputaciones (6 por mil en el grupo de CANA frente a 3 por mil en placebo) y de fracturas (4 fracturas por cada 1.000 pacientes), de mecanismo desconocido.

CVD real

Se trata de un estudio internacional⁴ en práctica clínica real con >300.000 pacientes DM2, fundamentalmente en prevención primaria (87% sin ECV), en el que los i-SGLT-2, comparado con otros antidiabéticos orales, reducen un 51% la mortalidad por cualquier causa, y un 39% la hospitalización por insuficiencia cardiaca.

Hay que destacar que se trata de un estudio observacional multicéntrico, con las limitaciones metodológicas que esto conlleva, pero los resultados refuerzan los hallazgos de ensayos clínicos en vida real, dándoles consistencia.

Comentario

Las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes¹ y el documento 'Actualización del tratamiento antidiabético en el paciente con enfermedad cardiovascular' de la SEC⁵, aconseja metformina como fármaco de primera elección, y posicionan preferencialmente de los i-SGLT2 como segundo fármaco, cuando el filtrado glomerular está por encima de 45 ml/min.

Los resultados de los estudios: EMPAREG², CANVAS³, CVD real⁴, que incluyen tanto pacientes de prevención secundaria como primaria de alto riesgo, confirman la protección cardiovascular de los i-SGLT2, de una forma consistente.

No obstante, preocupa el incremento de amputaciones distales (dedos de pie, metatarso) y fracturas con CANA, ambas de mecanismo desconocido. Hemos de tener en cuenta el perfil de paciente con mayor riesgo de amputaciones (amputación previa, enfermedad vascular periférica, varón) a la hora de elegir el fármaco, si bien esperamos poder esclarecer incógnitas tras publicación de un análisis más profundo por subgrupos.

Además, estaremos expectantes al estudio DECLARE-TIMI 58, un ensayo multicéntrico, internacional, aleatorizado con DAPA frente a terapia convencional con >17.000 pacientes DM2 y con alto riesgo cardiovascular. Están en marcha además el ensayo DAPA-HF en insuficiencia cardiaca crónica y el estudio DAPA-CKD, en insuficiencia renal crónica, en personas con y sin DM2.

Referencias

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes-2017. Diabetes Care 2017; 40 (Suppl 1): S1-S135.
2. Zinman B, et al. Empagliflozin, cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 2117-28.
3. Neal B, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 376 (25): 2415-26.
4. CVD-REAL study: Lower rates of hospitalization for HF in New Users of SGLT2 inhibitors: Estudio presentado por Mikhail Kosiborad, en el marco del 66º Congreso Anual del American College of Cardiology (ACC), celebrado del 17 al 19 de marzo en Washington (EE.UU.). Recuperado de: <https://goo.gl/XCfqJQ>
5. Almudena Castro, et al. Actualización del tratamiento antidiabético en el paciente con enfermedad cardiovascular, 2016. Sociedad Española de Cardiología. Disponible en: <https://goo.gl/dF5xbp>

Con la colaboración de:

ESTEVE
más cerca