

## Cartas científicas

**Semaglutida semanal y objetivos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia cardiaca con FAVI reducida****Once weekly semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and heart failure with reduced left ventricular ejection fraction****Sr. Editor:**

En los últimos años, se ha demostrado que los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 (iSGLT2) tienen significativos efectos favorables en la insuficiencia cardiaca (IC) de pacientes con IC y fracción de eyección reducida (IC-Fer), independientemente de la presencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>1</sup>. Se ha observado que los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (ar-GLP-1) también reducen significativamente las hospitalizaciones por IC de los pacientes con DM2, según un metanálisis de los ensayos clínicos fundamentales, aunque estos efectos favorables no se observaron en cada uno de los ensayos clínicos por separado<sup>2</sup>. Además, los datos proporcionados por los estudios observacionales son bastante limitados y controvertidos<sup>3</sup>.

Se llevó a cabo un estudio prospectivo, multicéntrico y en la práctica clínica en pacientes con DM2 e IC-Fer tratados con semaglutida (grupo sema-reducido) y sin semaglutida u otro ar-GLP-1 (grupo control-reducido) y seguidos durante 52 semanas entre junio de 2019 y mayo de 2023. El diagnóstico de IC-Fer se estableció según la guía de la Sociedad Europea de Cardiología de 2021<sup>4</sup>.

En cada evaluación se recogieron datos sobre múltiples variables clínicas. El objetivo primario fue el número de episodios de IC (una combinación de visitas a los servicios de urgencias hospitalarios, ingresos hospitalarios y visitas ambulatorias no programadas). Los objetivos secundarios fueron: cada uno de los componentes del objetivo primario, la muerte cardiovascular, la mortalidad por cualquier causa, los ingresos hospitalarios por cualquier causa, la aparición de una nefropatía o su empeoramiento y una diferencia  $\geq 5$  puntos en el Cuestionario de Miocardiopatía de Kansas City (KCCQ) entre la puntuación total de síntomas al inicio y tras 52 semanas de seguimiento.

Para emparejar uno a uno a cada paciente de cada grupo, se utilizó un análisis de propensiones (AP). Se evaluó la idoneidad del AP con la diferencia estandarizada (se consideró desequilibrio importante una diferencia estandarizada  $> 10\%$  entre las variables basales). Para estimar la probabilidad de iniciar el tratamiento con semaglutida, se utilizó un modelo de regresión logística. Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson para estimar las correlaciones lineales. Para evaluar la relación entre el tratamiento y los resultados del estudio, se utilizaron regresiones logísticas de efecto mixto y se ajustaron por las variables de confusión.

Se incluyó a un total de 202 pacientes en el grupo sema-reducido y 162 en el grupo control-reducido. Tras el AP, se incluyó a 122 pacientes en cada grupo. Al cabo de 52 semanas, 104 pacientes (85,2%) habían recibido 1,00 mg semanal de semaglutida. En la [tabla 1](#) se describen las características basales.

La administración de semaglutida se asoció con una reducción de los episodios de IC y de cada uno de sus componentes. Además, las muertes cardiovasculares y los ingresos hospitalarios por cualquier causa disminuyeron de manera significativa. Por último, entre los pacientes del grupo sema-reducido fue más probable que

existiera una diferencia  $\geq 5$  puntos en el Cuestionario KCCQ —con una mejora,  $18,7 \pm 3,2$  frente a  $8,2 \pm 1,7$  puntos ( $p < 0,01$ ) comparado con el grupo de control—. En la [tabla 2](#) se muestran los resultados de las variables de valoración.

En los pacientes tratados con semaglutida se constató una mayor reducción de la glucohemoglobina (HbA<sub>1c</sub>) (el  $0,9 \pm 0,2$  frente al  $0,3 \pm 0,1\%$ ;  $p = 0,011$ ) y el peso corporal ( $11,8 \pm 3,8$  frente a  $2,5 \pm 1,1$  kg;  $p < 0,01$ ) que en el grupo de control. Hubo correlaciones negativas entre la puntuación del KCCQ y la HbA<sub>1c</sub> ( $r = 0,532$ ;  $p < 0,009$ ) y el peso corporal ( $r = -0,649$ ;  $p < 0,01$ ).

Con respecto a la seguridad, se produjeron pocos eventos adversos graves entre los pacientes que recibieron semaglutida (24,6%). Los eventos adversos fueron principalmente gastrointestinales, y 11 pacientes (9,0%) suspendieron el tratamiento.

Mientras que se han observado robustos efectos favorables de los iSGLT2 en los objetivos de IC de los pacientes de IC con y sin DM2, los ar-GLP-1 no se han relacionado de manera clara con una reducción de los ingresos hospitalarios por IC<sup>2</sup>. Los datos de los estudios observacionales son bastante limitados y controvertidos, y en algunos estudios se relacionan con efectos neutros y en otros, con efectos favorables, junto con una reducción de los ingresos por IC<sup>3</sup>. Recientemente, la administración semanal de semaglutida se ha relacionado con efectos favorables cardiovasculares y en la IC en los pacientes con sobrepeso u obesidad y enfermedad cardiovascular preexistente<sup>5</sup> e IC con fracción de eyección conservada<sup>6</sup>. Los efectos favorables de los ar-GLP-1 en la IC podrían obtenerse a través de múltiples mecanismos interrelacionados, tales como efectos directos en el endotelio, el tejido renal, el sistema renina-angiotensina y factores de riesgo cardiometabólico<sup>3,5</sup>.

Los efectos favorables en los objetivos de la IC ya mencionados y observados en varios estudios (en algunos se incluyó a pacientes con IC-Fer y enfermedad coronaria o enfermedad cerebrovascular) coinciden con los resultados del presente estudio. La implementación de programas terapéuticos estructurados que incluyan la administración de ar-GLP-1, junto con mejoras en la calidad de la dieta y ejercicio para conseguir a largo plazo una pérdida de peso corporal y un aumento de la masa magra, podría establecerse como un objetivo importante en el tratamiento de los pacientes con DM2, sobrepeso/obesidad e IC-Fer.

Aunque estos resultados proporcionan información valiosa, deberían considerarse en el contexto de ciertas limitaciones, como posibles factores de confusión no cuantificados, el número relativamente bajo de algunos criterios de valoración y la influencia de los cambios en el tratamiento de la IC y las recomendaciones generales establecidas durante el seguimiento.

En conclusión, en este estudio observacional y después de un AP, la administración semanal de semaglutida se relacionó con una reducción de los episodios de IC, las muertes cardiovasculares y las hospitalizaciones por cualquier causa en pacientes con DM2 e IC-Fer. Además, en los pacientes tratados con semaglutida fue más probable que se observara una diferencia  $\geq 5$  entre la puntuación total de síntomas del KCCQ al inicio y 52 semanas después. Se requieren más estudios sobre los ar-GLP-1 en la IC-Fer.

**FINANCIACIÓN**

Este estudio no recibió ninguna subvención específica de organismos de financiación procedentes de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

**Tabla 1**  
Características basales sociodemográficas, clínicas y terapéuticas: análisis de emparejamiento por puntuación de propensión

Variables	Análisis previo al emparejamiento por puntuación de propensión				Análisis tras el emparejamiento por puntuación de propensión			
	Grupo sema-reducido (n = 202)	Grupo control-reducido (n = 162)	Diferencia estandarizada	p	Grupo sema-reducido (n = 122)	Grupo control-reducido (n = 122)	Diferencia estandarizada	p
<b>Características demográficas</b>								
Edad (años)	70,4 ± 10,2	72,1 ± 11,0	0,055	0,181	70,7 ± 10,4	72,0 ± 11,0	0,051	0,188
Varones	106 (52,5)	88 (54,3)	0,077	0,169	65 (53,3)	66 (54,1)	0,082	0,196
<b>Características antropométricas</b>								
Peso corporal (kg)	92,6 ± 17,0	85,2 ± 15,2	0,112	0,031	91,0 ± 16,4	87,9 ± 15,9	0,083	0,078
Índice de masa corporal	32,1 ± 5,5	28,8 ± 5,3	0,107	0,044	31,5 ± 5,2	29,6 ± 5,0	0,079	0,101
Obesidad, índice de masa corporal ≥ 30	202 (100)	108 (66,7)	0,119	0,018	122 (100)	105 (86,1)	0,089	0,070
Perímetro abdominal (cm)	127,4 ± 17,2	119,1 ± 15,9	0,120	0,013	124,5 ± 17,0	120,4 ± 16,1	0,072	0,099
PAS (mmHg)	127,5 ± 11,4	123,2 ± 10,4	0,085	0,106	126,5 ± 11,2	124,8 ± 10,8	0,078	0,122
PAD (mmHg)	72,0 ± 10,2	70,0 ± 9,7	0,019	0,204	72,0 ± 10,2	71,1 ± 9,9	0,017	0,235
Frecuencia cardíaca (lpm)	71,0 ± 10,5	69,5 ± 10,0	0,022	0,198	70,8 ± 10,2	69,8 ± 10,0	0,020	0,201
<b>Características de la diabetes</b>								
Duración de la diabetes (años)	12,1 ± 7,0	10,8 ± 6,1	0,090	0,105	11,8 ± 6,8	11,0 ± 6,2	0,072	0,185
Pacientes con HbA <sub>1c</sub> < 7%	15 (7,4)	40 (25,0)	0,131	0,009	14 (11,5)	22 (18,0)	0,081	0,079
Tratamiento de la diabetes			0,088	0,098			0,072	0,111
Metformina	115 (56,9)	97 (60,0)			70 (57,4)	73 (59,8)		
Sulfonilurea	4 (2,0)	6 (3,7)			3 (2,5)	4 (3,3)		
Inhibidor de DPP-4	79 (39,1)	70 (43,2)			49 (40,2)	51 (41,8)		
Agonista de los receptores GLP-1, sin semaglutida	52 (25,7)	0			31 (25,4)	0		
Inhibidor de SGLT-2	122 (60,4)	91 (56,2)			71 (58,2)	69 (56,6)		
Insulina inicial	75 (37,1)	54 (33,3)			43 (35,2)	41 (33,6)		
Dosis insulina inicial (unidades/día)	17,4 ± 14,4	16,0 ± 14,1			17,0 ± 14,2	16,2 ± 14,1		
Combinaciones de insulina	15 (7,4)	14 (8,6)			10 (8,2)	10 (8,2)		
Estatinas	184 (91,1)	146 (90,1)	0,030	0,231	111 (91,0)	111 (91,0)	0,012	0,254
<b>Características de la insuficiencia cardíaca</b>								
Duración de la insuficiencia cardíaca (años)	7,2 ± 3,3	7,5 ± 3,5	0,039	0,138	7,3 ± 3,4	7,4 ± 3,5	0,022	0,189
Causa principal de la insuficiencia cardíaca			0,059	0,147			0,028	0,184
Isquémica	171 (84,7)	130 (80,2)			102 (86,6)	100 (82,0)		
No isquémica	31 (15,3)	32 (19,8)			20 (16,4)	22 (18,0)		
Puntuación total de síntomas en la KCCQ	63,7 ± 24,5	64,1 ± 24,6	0,028	0,255	63,9 ± 24,6	64,0 ± 24,6	0,011	0,286
Clase funcional de la NYHA			0,051	0,162			0,005	0,302
I	0	0			0	0		
II	132 (65,3)	107 (66,0)			80 (65,6)	80 (65,6)		
III	70 (34,7)	55 (34,0)			42 (34,4)	42 (34,4)		
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%)	37,0 ± 7,2	38,2 ± 8,5	0,041	0,212	37,5 ± 7,3	38,0 ± 8,4	0,018	0,296
Medicación para la insuficiencia cardíaca			0,061	0,137			0,052	0,151
Diuréticos	171 (84,7)	136 (84,0)			103 (84,4)	103 (84,4)		
IECA	20 (9,9)	20 (12,3)			13 (10,7)	14 (11,5)		
ARA-II	66 (32,7)	51 (31,5)			39 (32,0)	39 (32,0)		

**Tabla 1** (Continuación)

Características basales sociodemográficas, clínicas y terapéuticas: análisis de emparejamiento por puntuación de propensión

Variables	Análisis previo al emparejamiento por puntuación de propensión				Análisis tras el emparejamiento por puntuación de propensión			
	Grupo sema-reducido (n = 202)	Grupo control-reducido (n = 162)	Diferencia estandarizada	p	Grupo sema-reducido (n = 122)	Grupo control-reducido (n = 122)	Diferencia estandarizada	p
Sacubitrilo-valsartán	101 (50,0)	82 (50,6)			61 (50,0)	61 (50,0)		
Bloqueadores beta	174 (86,1)	145 (89,5)			106 (86,9)	108 (88,5)		
Ivabradina	67 (33,2)	51 (31,5)			39 (32,0)	39 (32,0)		
Antagonistas del receptor de mineralocorticoides	112 (55,4)	94 (58,0)			103 (84,4)	103 (84,4)		
Digitalis	30 (14,9)	27 (16,7)			19 (15,6)	20 (16,4)		
Anticoagulantes	96 (47,5)	75 (46,3)			57 (46,7)	57 (46,7)		
<b>Antecedentes clínicos</b>								
Antecedentes de tabaquismo	116 (57,4)	86 (53,1)	0,057	0,141	68 (55,7)	66 (54,1)	0,041	0,159
Antecedentes de abuso de alcohol	21 (10,4)	16 (9,9)	0,036	0,195	12 (9,8)	12 (9,8)	0,019	0,285
Hipertensión	194 (96,0)	155 (95,7)	0,045	0,173	117 (95,9)	117 (95,9)	0,008	0,311
Dislipemia	196 (97,0)	146 (90,1)	0,039	0,258	115 (94,3)	111 (91,0)	0,027	0,262
Fase de la enfermedad renal crónica $\geq 3$	111 (55,0)	98 (60,5)	0,059	0,156	69 (56,6)	72 (59,0)	0,041	0,172
Enfermedad cerebrovascular	32 (15,8)	17 (10,5)	0,062	0,124	17 (13,9)	14 (11,5)	0,051	0,147
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	60 (29,7)	38 (23,5)	0,041	0,202	34 (27,9)	31 (25,4)	0,038	0,211
Fibrilación auricular	88 (43,6)	78 (48,1)	0,040	0,185	54 (44,3)	57 (46,7)	0,039	0,193
<b>Datos de pruebas analíticas</b>								
Glucosa (mg/dl)	147,5 $\pm$ 40,2	140,9 $\pm$ 36,5	0,089	0,087	144,2 $\pm$ 40,0	141,3 $\pm$ 37,7	0,073	0,102
HbA <sub>1c</sub> (%)	7,5 $\pm$ 1,2	7,0 $\pm$ 1,0	0,109	0,044	7,4 $\pm$ 1,2	7,2 $\pm$ 1,1	0,078	0,112
Creatinina (mg/dl)	1,1 $\pm$ 0,6	1,1 $\pm$ 0,7	0,022	0,214	1,1 $\pm$ 0,6	1,1 $\pm$ 0,7	0,021	0,219
TFGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	52,9 $\pm$ 22,0	56,4 $\pm$ 23,0	0,038	0,161	53,5 $\pm$ 22,3	55,1 $\pm$ 22,8	0,040	0,179
Ácido úrico (mg/dl)	6,6 $\pm$ 4,6	6,1 $\pm$ 4,5	0,035	0,180	6,4 $\pm$ 4,5	6,2 $\pm$ 4,5	0,021	0,217
Hematocrito (%)	42,8 $\pm$ 6,1	41,0 $\pm$ 5,3	0,030	0,171	42,2 $\pm$ 6,1	41,5 $\pm$ 5,4	0,028	0,182
NT-proBNP (pg/ml)	1.152,8 $\pm$ 646,2	910,0 $\pm$ 589,2	0,057	0,141	1.050,5 $\pm$ 636,0	922,5 $\pm$ 599,0	0,042	0,167
cLDL (mg/dl)	65,0 $\pm$ 21,3	70,3 $\pm$ 25,2	0,059	0,150	67,0 $\pm$ 21,3	69,5 $\pm$ 24,6	0,039	0,175
cHDL (mg/dl)	43,5 $\pm$ 9,9	39,8 $\pm$ 9,4	0,038	0,177	41,5 $\pm$ 9,5	39,9 $\pm$ 9,4	0,037	0,179
Colesterol total (mg/dl)	143,5 $\pm$ 36,2	151,7 $\pm$ 40,7	0,062	0,138	148,9 $\pm$ 37,7	150,5 $\pm$ 40,2	0,053	0,158
Triglicéridos (mg/dl)	150,0 $\pm$ 52,0	161,0 $\pm$ 55,5	0,071	0,122	155,4 $\pm$ 53,0	159,0 $\pm$ 55,0	0,070	0,129
Proporción albúmina/creatinina urinarias (mg/g)	50,0 $\pm$ 42,0	45,1 $\pm$ 40,0	0,070	0,133	49,4 $\pm$ 41,4	47,5 $\pm$ 40,5	0,061	0,145

ARA-II: antagonistas del receptores de la angiotensina II; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DPP4: dipeptidil peptidasa-4; GLP-1: glucagon-like peptide-1; HbA<sub>1c</sub>: glucohemoglobina; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; KCCQ: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propeptido natriurético cerebral; NYHA: *New York Heart Association*; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SGLT-2: cotransportador de sodio y glucosa de tipo 2; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada. Los valores continuos se expresan como media  $\pm$  desviación estándar y los cualitativos, como n (%). Las diferencias entre grupos se determinaron con la prueba de la t de Student para 2 muestras o la prueba de suma de rangos de Mann-Whitney-Wilcoxon para las variables continuas y la prueba de la  $\chi^2$  de Pearson para las variables cualitativas.

**Tabla 2**

Criterios de valoración principal y secundarios

Criterios de valoración	Grupo sema-reducido (n = 122)	Grupo control-reducido (n = 122)	Regresión logística de efectos mixtos	
			OR (IC95%)	p
Episodios de insuficiencia cardiaca	30 (24,6)	45 (36,9)	0,82 (0,61-0,99)	0,009
Visitas a los servicios de urgencias hospitalarios por descompensación de la insuficiencia cardiaca	21 (17,2)	33 (27,0)	0,85 (0,68-0,99)	0,028
Hospitalización por insuficiencia cardiaca	17 (13,9)	29 (23,8)	0,84 (0,69-0,99)	0,020
Visitas ambulatorias no planificadas	21 (17,2)	34 (27,9)	0,87 (0,69-0,99)	0,042
Muertes cardiovasculares	13 (10,7)	27 (22,1)	0,89 (0,70-0,99)	0,044
Mortalidad por cualquier causa	19 (15,6)	29 (23,8)	0,93 (0,86-1,19)	0,093
Ingresos hospitalarios por cualquier causa	25 (20,5)	39 (31,9)	0,86 (0,63-0,99)	0,014
Nefropatías de nueva aparición o empeoramientos*	4 (3,3)	8 (6,6)	0,94 (0,67-1,12)	0,082
Diferencia $\geq 5$ puntos en el KCCQ (entre el inicial y a las 52 semanas)	50 (41,0)	16 (13,1)	2,38 (1,24-5,20)	< 0,01

IC95%: intervalo de confianza del 95%; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; OR: odds ratio.

Los valores expresan n (%). Para evaluar la relación entre el tratamiento y los resultados del estudio, se utilizaron regresiones logísticas de efecto mixto. Los valores del análisis de regresión expresan cociente de posibilidades (odds ratio) y sus intervalos de confianza del 95%. Todos los valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos.\* Definido por macroalbuminuria persistente, duplicación persistente de la concentración de creatinina sérica y aclaramiento de creatinina  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o la necesidad de un tratamiento de sustitución renal continuo.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Málaga (código del comité de ética: REDIME-27-10-2016) y todos los participantes proporcionaron el consentimiento informado por escrito para la interconsulta de las historias clínicas. Este estudio se hizo conforme a la Declaración de Helsinki. La confidencialidad de los datos y el anonimato de los pacientes se mantuvieron rigurosamente durante el estudio.

No se hizo separación por sexos a partir de los resultados de este estudio.

## DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se utilizaron herramientas de inteligencia artificial para la preparación de este artículo.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

M.A. Pérez-Velasco: análisis e interpretación de los datos y preparación del artículo. A. Trenas: análisis e interpretación de los datos y preparación del artículo. M.R. Bernal-López: análisis e interpretación de los datos y preparación del artículo. M.D. García de Lucas: análisis e interpretación de los datos y preparación del artículo. R. Gómez-Huelgas: idea y diseño, análisis e interpretación de los datos y preparación del artículo. L.M. Pérez-Belmonte: idea y diseño, adquisición de participantes y datos, análisis e interpretación de los datos y preparación del artículo. Todos los autores han participado en la redacción del manuscrito y han leído y aprobado la versión final del artículo. M.A. Pérez-Velasco y A. Trenas contribuyeron por igual en este artículo y comparten la primera autoría.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

Miguel A. Pérez-Velasco<sup>a,◇</sup>, Alicia Trenas<sup>b,◇</sup>,  
M. Rosa Bernal-López<sup>a,c</sup>, María D. García de Lucas<sup>a</sup>,  
Ricardo Gómez-Huelgas<sup>a,c,d</sup> y Luis M. Pérez-Belmonte<sup>a,d,e,f,\*</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Universitario de Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga, España

<sup>b</sup>Servicio de Medicina Interna, Área Sanitaria Norte de Málaga, Hospital de Antequera, Antequera, España

<sup>c</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>d</sup>Departamento de Medicina y Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga (UMA), Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga, España

<sup>e</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Helicópteros Sanitarios, Marbella, España

<sup>f</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [luismiguelpb1984@gmail.com](mailto:luismiguelpb1984@gmail.com) (L.M. Pérez-Belmonte).

✉ [@belmonte\\_dr](mailto:@belmonte_dr), [@InfoUMA](mailto:@InfoUMA), [@\\_ibima](mailto:@_ibima), [@HRegionalMálaga](mailto:@HRegionalMálaga), [@CIBER\\_CV](mailto:@CIBER_CV), [@RGomezHuelgas](mailto:@RGomezHuelgas), [@MRBernalLopez](mailto:@MRBernalLopez)

◇ Miguel A. Pérez-Velasco y Alicia Trenas contribuyeron por igual a este artículo y comparten la primera autoría.

On-line el 16 de marzo de 2024

## BIBLIOGRAFÍA

- Gómez-Huelgas R, Sanz-Cánovas J, Cobos-Palacios L, López-Sampalo A, Pérez-Belmonte LM. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for cardiovascular and renal protection: A treatment approach far beyond their glucose-lowering effect. *Eur J Intern Med.* 2022;96:26-33.
- Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:776-785.
- Alkhezi OS, Alsuhaibani HA, Alhadyab AA, et al. Heart failure outcomes and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic review of observational studies. *Prim Care Diabetes.* 2021;15:761-771.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2022;24:4-131.

5. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med.* 2023;389:2221–2232.
6. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med.* 2023;389:1069–1084.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.12.017>

0300-8932/© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Hipertensión arterial pulmonar hereditaria en ratas espontáneamente hipertensas



### Heritable pulmonary arterial hypertension in rats with spontaneous systemic hypertension

#### Sr. Editor:

Conocer el estado de salud de los animales es imprescindible para el correcto desarrollo de protocolos de investigación. El uso de cepas de roedores genéticamente definidas se encuentra ampliamente extendido y un gran número de trabajos científicos utilizan líneas consanguíneas para evitar la variabilidad genética. El objetivo de esta carta es describir un hallazgo relevante observado en una de estas líneas.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) hereditaria pertenece al grupo 1 de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud sobre hipertensión pulmonar (HP) junto con la HAP idiopática, la asociada a enfermedades del tejido conectivo y la relacionada con trastornos como el consumo de drogas (metanfetaminas), cardiopatías congénitas, cirrosis hepáticas, etc. La enfermedad venooclusiva pulmonar es una entidad con herencia autosómica recesiva que también pertenece a este grupo<sup>1</sup>.

La HAP hereditaria se caracteriza por el engrosamiento de la pared de las arteriolas pulmonares<sup>2</sup>. La causa es una alteración genética con patrón de herencia autosómica dominante, penetrancia incompleta relacionada con el sexo, expresión variable y que afecta a dos o más miembros de una misma familia. Sus mutaciones son variadas y se considera una enfermedad grave que conduce a fallo cardíaco derecho<sup>3</sup>.

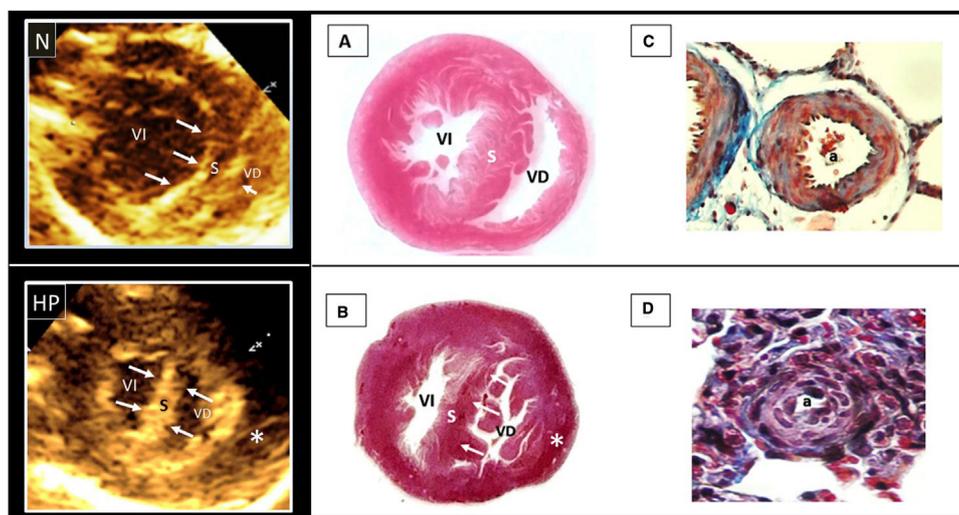
Las ratas espontáneamente hipertensas (SHR) pertenecen a una línea consanguínea desarrollada en Japón en 1963 y se utilizan

ampliamente en investigaciones sobre hipertensión arterial sistémica<sup>4</sup>. Existen publicaciones que asocian las SHR con HP del grupo 2, secundaria a problemas del lado izquierdo del corazón. También se han observado cambios anatómicos en venas pulmonares de SHR<sup>5</sup>.

Se adquirieron 34 SHR de más de 20 semanas de edad en el Instituto de Fisiología Celular de la Universidad Nacional Autónoma de México para participar en un protocolo de isquemia-reperusión autorizado por el comité de ética. Los criterios de inclusión exigían la realización de un ecocardiograma transtorácico.

Previo anestesia con ketamina (40 mg/kg) y xylazina (5 mg/kg), se rasuró el tórax de las SHR y se obtuvieron proyecciones ecocardiográficas convencionales con un equipo Philips CX50 (Koninklijke Philips N.V., Países Bajos) y transductores de alta frecuencia (L12-4 y S12-4). De forma incidental, 6 SHR (17,64%) mostraron datos de HP crónica respecto a controles: relación entre el ventrículo derecho (VD) y el ventrículo izquierdo (VI) disminuida ( $1,04 \pm 0,12$  frente a  $1,96 \pm 0,25$ ), dilatación del VD ( $4,2 \pm 0,21$  frente a  $2,9 \pm 0,28$  mm), hipertrofia de la pared libre del VD ( $2,3 \pm 0,29$  frente a  $1,2 \pm 0,15$  mm) y desplazamiento del septo interventricular hacia la izquierda. La fracción de expulsión del VI fue de  $80,9 \pm 0,9\%$  en el grupo de HAP frente a  $84,5 \pm 4,4\%$  en el grupo normal.

Estos hallazgos se confirmaron en los tejidos de 2 hermanos de la misma camada con datos de HP, fijados en formol, incluidos en parafina, cortados a  $4 \mu$  de espesor y teñidos con hematoxilina-eosina. El estudio histopatológico reveló la presencia de enfermedad precapilar pulmonar con importante proliferación de las células del músculo liso en la pared de las arteriolas y la subsecuente reducción de la luz vascular (figura 1). Las caracte-



**Figura 1.** En el lado izquierdo se muestran 2 fenotipos ecocardiográficos. N: corazón normal con relación VI/VD conservada y septo interventricular hacia la derecha (las flechas representan las fuerzas de presión). HP: corazón con hipertrofia de la pared libre del VD (\*), relación VI/VD igualada y septo interventricular desplazado hacia la izquierda. En el lado derecho se muestran los cortes anatomopatológicos correspondientes a un corazón normal (A) y otro con HP (B). En B se aprecia hipertrabeculación e hipertrofia del VD con rectificación del septo interventricular. En C se aprecia una arteriola pulmonar con lumen normal (a) y pared formada por 2 o 3 capas de células musculares lisas. En D se aprecia proliferación de las células lisas con engrosamiento parietal y disminución luminal (a). Tinción tricrómica de Masson, 40×. HP: hipertensión pulmonar; S: septo interventricular; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.