

## COMENTARIO EDITORIAL

## Papel de los iSGLT2 sobre la congestión en la insuficiencia cardiaca



Juan Cosín Sales

Juan Cosín Sales

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (iSGLT2), inicialmente llamados “glucosúricos”, nacieron como un nuevo tratamiento para la diabetes mellitus. Aunque tuvieron un comienzo difícil en dicha área terapéutica, los magníficos resultados de los ensayos clínicos de seguridad cardiovascular en pacientes diabéticos, en los que de forma consistente se observó una reducción de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (IC), una mejora en el pronóstico renal, y una reducción de la mortalidad cardiovascular y total en el caso de la empagliflozina (1), los ha convertido en primera línea de tratamiento para los pacientes diabéticos (2) y les ha abierto las puertas a nuevas áreas terapéuticas, como el tratamiento de la IC con fracción de eyección deprimida. Es precisamente en estos pacientes donde se está centrando la investigación más reciente, y estudios como el DAPA-HF (3) o el EMPEROR reduced (4) nos han confirmado las buenas perspectivas que teníamos con estos fármacos, reduciendo en ambos casos el objetivo combinado de ingresos por IC y mortalidad cardiovascular.

Pero la pregunta que perdura y que todavía no tiene una respuesta clara es, ¿y por qué?, ¿qué mecanismo de acción provoca la reducción de eventos en estos pacientes? Teniendo en cuenta que en la IC uno de los principales mediadores fisiopatológicos es la sobrecarga de volumen, y que una mayor congestión se relaciona con peor pronóstico, se había hipotetizado que en estos pacientes los iSGLT2 podían ser unos diuréticos “especiales” y que el efecto glucosúrico asociado a la eliminación conjunta de sodio y fluido provocaría una mejora en la congestión, que reduciría especialmente el edema intersticial más que el intravascular (5,6), lo que podría explicar la reducción en ingresos por IC e incluso la mortalidad (6). De hecho, un análisis del estudio EMPA-REG OUTCOME

(7), en relación con el incremento en el hematocrito y la hemoglobina en los pacientes tratados con empagliflozina, llegó a la conclusión que los cambios en los marcadores del volumen plasmático eran los mediadores más importantes de la reducción del riesgo de muerte CV con empagliflozina frente a placebo en pacientes diabéticos con cardiopatía. Por ello, resultaba muy necesario explorar esta posibilidad en un estudio centrado en pacientes con IC y fracción de eyección deprimida como el EMPEROR reduced (4), en los que analizar si una sobrecarga de volumen basal en los pacientes con IC incluidos en el estudio podía mediar un mayor efecto de la empagliflozina. Esto es lo que analizan Packer y cols (8) en este subanálisis. Hay que recordar que durante el desarrollo del estudio EMPEROR reduced, se pidió a los investigadores que designaran el estado de volemia durante las 4 semanas previas a la inclusión, calificando a los pacientes como euvolémicos, depleción de volumen o sobrecarga de volumen. Precisamente, el 40% de los pacientes incluidos se calificaron como con sobrecarga de volumen y eran pacientes con más comorbilidades, peor estado funcional, mayores necesidades de diuréticos de asa y niveles más elevados de péptido natriurético. Además, estos pacientes tenían mayor riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por IC. Todo esto a pesar de no mostrar diferencias en fracción de eyección, presión arterial sistólica o función renal. Los efectos beneficiosos de la empagliflozina no se vieron influenciados por el estado de la volemia basal y la reducción en el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por IC resultó similar en pacientes con y sin sobrecarga de volumen al inicio del estudio, incluso mostrando una tendencia no significativa inversa a lo esperable, es decir, los pacientes con menor congestión basal tendían a beneficiarse más pronto y en mayor medida de la empagliflozina. Igualmente, el beneficio de la em-

pagliflozina sobre la clase funcional, calidad de vida o necesidad de intensificar el tratamiento diurético fue independiente del estado de volemia al inicio del estudio. Tampoco se observó una mayor respuesta en la caída de peso, aumento de hematocrito o reducción de los niveles de NTproBNP en los pacientes con sobrecarga de volumen basal, que nos pudieran hacer pensar en el posible efecto diurético de la empagliflozina como mediador de su beneficio clínico.

Este subanálisis nos trae 3 grandes reflexiones sobre los pacientes con IC y función sistólica deprimida. La primera es que el grado de congestión es un claro factor pronóstico en estos pacientes, y de ahí, que marcadores clínicos y bioquímicos de congestión, como la escala IC-BERG (9) o el marcador CA-125 (10) puedan tener un gran papel en el manejo de estos pacientes, informándonos de su mal pronóstico y la necesidad de optimizar su tratamiento. Una segunda reflexión, que va en sentido opuesto, es el hecho de que, en estos pacientes con IC y

fracción de eyección deprimida sin congestión, la optimización del tratamiento médico, en este caso con empagliflozina, obtiene muy buenos resultados. Frecuentemente, en la práctica clínica se tiende a pensar que estos son pacientes estables y la inercia terapéutica lleva al clínico a no optimizar su tratamiento (11), lo cual, como hemos visto en este estudio es un error, ya que estos pacientes tendían a beneficiarse de la empagliflozina, lo mismo o incluso más, que los pacientes más graves y congestivos. Por último y en tercer lugar, la reflexión más obvia, y es que a la vista de estos resultados, parece que el beneficio de empagliflozina en estos pacientes no es por su supuesto efecto diurético / descongestivo, y tendremos que seguir buscando cual es el mecanismo de acción de estos nuevos fármacos en el paciente con IC y función sistólica deprimida, que no sabemos bien cómo, pero reducen el riesgo de ingreso y mortalidad por IC y están llamados a convertirse en parte fundamental de su tratamiento. Por todo ello, la búsqueda de su mecanismo de acción debe continuar .

## BIBLIOGRAFÍA

1. Zinman B, Wanner C, Lachin J, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-2128
2. Buse, J.B., Wexler, D.J., Tsapas, A. et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020;63:221-228
3. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008
4. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24.
5. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 479- 487.
6. Subodh Verma & John J. V. McMurray. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia* (2018) 61:2108-2117
7. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care* 2018;41:356-363
8. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Empagliflozin in patients with heart failure, reduced ejection fraction and volume overload: EMPEROR-Reduced trial. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 1381-92.
9. V. Barrios, C. Escobar, C. Ortiz Cortés et al. Manejo de los pacientes con insuficiencia cardiaca atendidos en la consulta de cardiología: Estudio IC-BERG. *Rev Clin Esp*. 2020;220:339-49
10. Núñez J, Bayés-Genís A, Revuelta-López E, et al. Clinical Role of CA125 in Worsening Heart Failure: A BIostat-CHF Study Subanalysis. *JACC: Heart Failure*, 2020;8: 386-397.
11. D. Pascual-Figal, A. Bayes-Genis. The misperception of 'stable' heart failure. *Eur J Heart Fail.*, 2018; 20:1375-1378