

# Tratamiento de la insuficiencia cardíaca: el papel de las gliflozinas

Entrevista al Dr. Jorge Thierer



# Línea Cardiometabolismo Bagó

## METABOLISMO

**ROSUVAST**  
rosuvastatina



**5 mg :**  
Envases por 28, 30 y 60 comp. rec.



**20 mg :**  
Envases por 28, 30 y 60 comp. rec.



**10 mg :**  
Envases por 28,30, 56 y 60 comp. rec.



**40 mg :**  
Envases por 28 y 30 comp. rec.

**Glucemix®**  
Vildagliptin



Vildagliptin



**50 mg :**  
Envases por 28 y 56 comp.



**GLIFOSIN**  
dapagliflozina

**NUEVO**



dapagliflozina



**10 mg :**  
Envases por 30 comp. rec.



PAP

## ANTIHIPERTENSIVOS

**carvedil**  
CARVEDILOL



**3,125 mg:**  
Envases por 28, 30 y 60 comp.



**12,5 mg:**  
Envases por 28, 30, 56 y 60 comp.



**6,25 mg:**  
Envases por 28, 30 y 60 comp.



**25 mg:**  
Envases por 28, 30, 56 y 60 comp.



**50 mg:**  
Envases por 28 y por 30 comp.

**Glioten**  
ENALAPRIL



**2,5 mg:**  
Envases por 60 comp.



**10 mg:**  
Envases por 30 y 60 comp.



**5 mg:**  
Envases por 30 y 60 comp.



**20 mg:**  
Envases por 30 y 60 comp.

**DIUREX**  
HIDROCLOROTIAZIDA



**12,5 mg:**  
Envases por 30 comp.



**50 mg:**  
Envases por 30 comp.



**25 mg:**  
Envases por 30 comp.

**GLIOSARTAN**  
TELMISARTAN 40/80 mg



**40mg:**  
Envases por 28 comp.



**80mg:**  
Envases por 28 comp.

**NEBIX**  
NEBIVOLOL



**5 mg:**  
Envases por 30 comp.



**10 mg:**  
Envases por 30 comp.

**PRESIMAX**  
LOSARTAN



**50 mg:**  
Envases por 30 y 60 comp.



**100 mg:**  
Envases por 30 comp.

Mayor información:  
[www.bago.com.ar](http://www.bago.com.ar) ☎ 0810 666 7766

INFORMACIÓN DESTINADA A LOS PROFESIONALES  
DE LA SALUD FACULTADOS PARA PRESCRIBIR

**Bagó**

# Tratamiento de la insuficiencia cardíaca: el papel de las gliflozinas



## Dr. Jorge Thierer

Médico cardiólogo, Jefe de la Unidad Insuficiencia Cardíaca del Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC); director de la Revista Argentina de Cardiología; ex director del Consejo de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar y del Área de Investigación de la Sociedad Argentina de Cardiología, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

La insuficiencia cardíaca crónica (ICC) afecta al 2% a 3% de la población general, a más del 10% de los mayores de 70 años, y es la vía final común de la mayoría de las enfermedades cardiovasculares (CV) que no se tratan de forma adecuada. Los individuos con insuficiencia cardíaca (IC) pueden presentarse con fracción de eyección reducida (ICFEr), cuando la FE es  $\leq 40\%$ , levemente reducida (ICFElr), cuando la FE está entre 41% y 49%, o preservada (ICFEp), cuando la FE es  $\geq 50\%$ . Mientras que la ICFEr debe tratarse con fármacos que actúan atenuando la sobreactivación de los sistemas neurohormonales endógenos, las opciones terapéuticas para los pacientes con ICFElr e ICFEp han sido tradicionalmente más limitadas.

## SIIC: ¿Cuáles son los principales factores de riesgo para la aparición de IC? ¿Qué papel tiene la diabetes como comorbilidad, dentro de las enfermedades cardio-reno-metabólicas (CRM)?

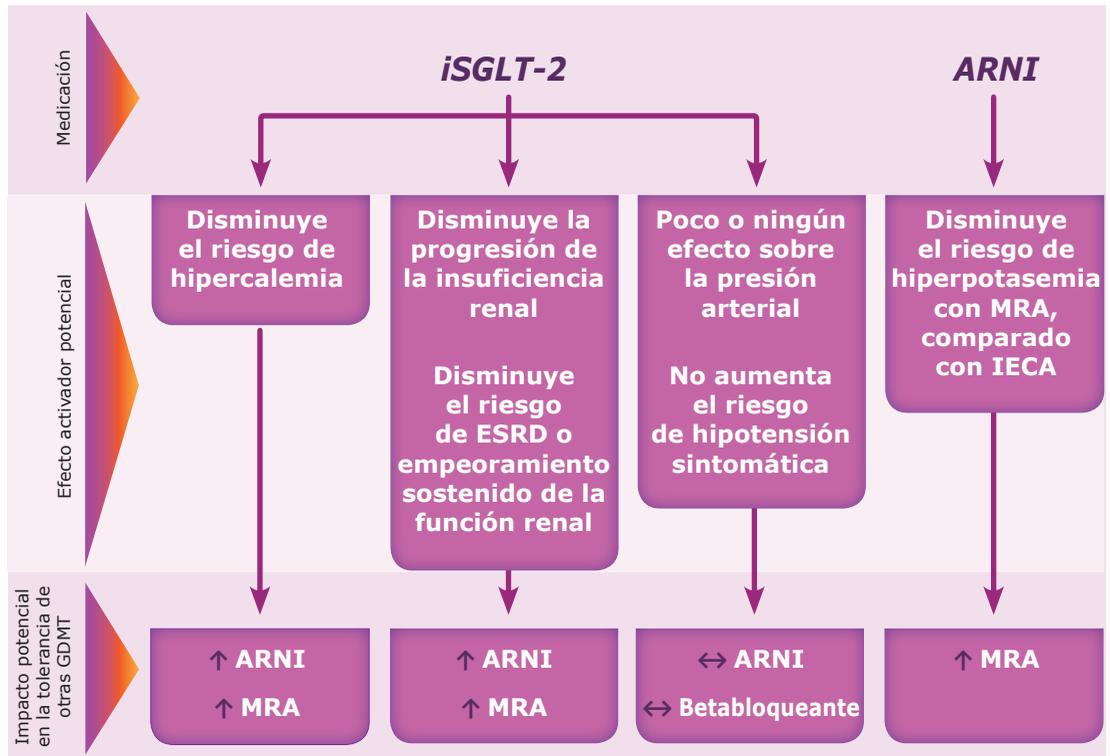
**JT:** En Occidente, la etiología más prevalente de la IC es la hipertensión arterial y su consecuencia inmediata, que es la enfermedad coronaria. Por su parte, como factor de riesgo coronario, pero también como factor capaz de generar IC por sí misma, se encuentra la diabetes. Recientemente hemos realizado un registro de ICC, el registro OFFICE IC AR, con 1004 pacientes ambulatorios tratados por ICC, en el cual se encontró una prevalencia de diabetes que está en el orden de aproximadamente el 30%, y una prevalencia de insuficiencia renal (IR) –tasa de filtrado glomerular  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>– en el orden del 30% al 35%. Cuando consideramos la presencia de diabetes e IR, en el total de los pacientes con IC, más de la mitad tienen uno u otro cuadro o su combinación.

## Según las guías de práctica clínica recientes, ¿cuál es el abordaje terapéutico en el tratamiento de pacientes con IC?

Cuando hablamos de ICFEr, las guías privilegian la utilización de la cuádruple terapia, que está constituida por la asociación de betabloqueantes, antialdosterónicos, sacubitril/valsartán o, en su defecto, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o bloqueantes de los receptores de angiotensina (BRA), y las gliflozinas, los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (iSGLT-2). En el contexto de la ICFElr y la ICFEp, más allá de la utilización de diuréticos para aliviar los signos y síntomas de congestión, aparece recientemente como una indicación más precisa el uso de iSGLT-2, porque, hasta el momento, son los únicos que han podido demostrar reducir un criterio de valoración combinado de muerte CV y hospitalización por IC (MCV/HIC), además de tener un efecto nefroprotector. En cambio, los antagonistas neurohormonales para el tratamiento de la ICFEr, tienen una indicación menos precisa, con menos fuerza y nivel de evidencia. De cualquier

En el caso de la ICFEr, las guías privilegian la utilización de la cuádruple terapia: betabloqueantes, antialdosterónicos, sacubitril/valsartán (o IECA o BRA) e iSGLT-2.

manera, cada vez aparecen más publicaciones que tienden a recomendar el uso de al menos una triple terapia en este tipo de pacientes, donde tienen un papel fundamental las gliflozinas, pero donde también se podría considerar la utilización de antialdosterónicos y de sacubitril/valsartán o, en su defecto, IECA/BRA.



**Figura 1.** Acción en equipo entre fármacos para la insuficiencia cardíaca.

iSGLT-2, Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2; MRA, antagonista de mineralocorticoide; ARNI, Inhibidor de la neprilisina y del receptor de angiotensina; GDMT, terapia médica dirigida por guías; ESRD, enfermedad renal en etapa terminal

Fuente: Adaptado de J Am Coll Cardiol 77(11):1408-1411, 2021.

### ¿Podría contarnos un poco más acerca de los estudios con los iSGLT-2?

El primer estudio significativo que conocimos al respecto fue el DAPA-HF con dapagliflozina que demostró, en pacientes con ICFer, una reducción del criterio de valoración combinado de MCV/HIC, pero también de IC como un criterio de valoración específico, de la mortalidad CV y, un dato muy llamativo, una reducción de la mortalidad total. Este estudio implicó una revolución en cuanto al tratamiento de la IC, porque al tratamiento se sumó una nueva familia de fármacos, los iSGLT-2. Esto permitió demostrar que, en la fisiopatología de la ICFer, más allá de la activación neurohormonal, hay otros factores que sin duda tienen que ver con su aparición y con su pronóstico.

Posteriormente, conocimos los resultados del estudio EMPEROR-Reduced con empagliflozina, en el que hubo una reducción del criterio de valoración combinado MCV/HIC. También se demostró claramente un efecto nefroprotector, con disminución o atenuación en la caída de la tasa de filtrado glomerular. Si bien este trabajo no mostró específicamente reducción de la mortalidad total, un metanálisis de ambos estudios (DAPA-HF y EMPEROR-Reduced) puso de manifiesto que las gliflozinas reducen la mortalidad total, la MCV/HIC, y son nefroprotectoras.

**Los estudios DAPA-HF y EMPEROR-Reduced generaron la indicación clase 1A para los iSGLT-2 en el contexto de la ICFer.**

## En cuanto a los pacientes con FE preservada, ¿tenemos estudios que muestran el beneficio de las gliflozinas en estos casos?

En contexto de la ICfElr y la ICfEp, el primer estudio que conocimos fue el *EMPEROR-Preserved*, con empagliflozina 10 mg versus placebo, que demostró una reducción del criterio de valoración combinado (MCV/HIC), reducción del total de las hospitalizaciones y, también, efecto nefroprotector. Conocimos posteriormente el estudio *DELIVER*, con dapagliflozina en pacientes con ICfEp, y el fármaco consiguió los mismos resultados.

Lo interesante es que un metanálisis de ambos trabajos sugiere que las gliflozinas, en el contexto de la ICfElr y la ICfEp, más allá de disminuir el combinado MCV/HIC y el total de las hospitalizaciones, muestran una tendencia muy fuerte, en el límite de la significación estadística, para reducir también la mortalidad CV, sin que haya hasta el momento evidencia de reducción de la mortalidad por todas las causas.

## ¿Podríamos afirmar que los iSGLT-2 pueden ser considerados como el tratamiento de primera línea en la IC, independientemente de la presencia de diabetes?

En todos los estudios, el efecto beneficioso de estos fármacos fue independiente de la presencia de diabetes, por lo que este no es un criterio que debe tenerse en cuenta a la hora de indicar este tipo de medicación. Sí, sin duda, las gliflozinas aparecen como fármacos de indicación muy precisa en ambas formas de IC, independientemente de la FE, lo cual, de cualquier manera, no significa que el médico pueda desconocer el valor de la FE de los pacientes porque muchas determinaciones terapéuticas sí la toman en cuenta, y porque lo que podemos esperar de los fármacos, en ambas formas de IC, quizá no es exactamente lo mismo.

Las gliflozinas, en el contexto de la ICfEr, además de todos sus efectos beneficiosos se asocian con una disminución de la mortalidad por todas las causas; en el contexto de la ICfElr y la ICfEp, no contamos todavía con esa demostración.

**El efecto beneficioso de las gliflozinas es independiente de la presencia de diabetes, y es de indicación muy precisa en ambas formas de IC.**

## ¿Puede considerarse a los iSGLT-2 como moléculas con efecto pleiotrópico, al igual que la metformina?

Al principio, se hacía mucho hincapié en la capacidad de los iSGLT-2 para bloquear el SGLT-2 a nivel renal y, de esa manera, favorecer la glucosuria y la natriuresis. La glucosuria aparecía entonces vinculada con fenómenos antiinflamatorios y antiateroscleróticos, así como con disminución del peso. Por su parte, la natriuresis tenía que ver con disminución del volumen extracelular y de la presión arterial, entre otros parámetros.

Sin embargo, hemos aprendido que los efectos beneficiosos de las gliflozinas son muchos, y que están involucrados múltiples mecanismos. Por ejemplo, disminuir la entrada de sodio al interior de la fibra miocárdica, atenuando de esa manera los fenómenos de necrosis, apoptosis y génesis de la hipertrofia. También puede considerarse el favorecer un consumo preferencial de cuerpos cetónicos, lo cual tiene consecuencias metabólicas favorables, además de asociarse con fenómenos de remodelado inverso con disminución de la masa ventricular y, al mismo tiempo, con un efecto antifibrótico que disminuye la rigidez diastólica. Además, favorecen la excreción de potasio, lo cual permite vincular con mayor facilidad a los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides.

A estos mecanismos se suman otros, como por ejemplo la disminución de la grasa epicárdica con mejoría de la función diastólica y atenuación de la acción proinflamatoria que tienen las citoquinas, así como mecanismos que tienen que ver básicamente con promover la autofagia, es decir, la capacidad de las células para "limpiarse" de los productos de desecho del metabolismo, que está atenuada en el contexto de la diabetes, de la IC y de la IR.

**Las gliflozinas promueven la autofagia y esto genera una mejora energética.**

## ¿Qué podemos esperar en un futuro muy próximo en esos pacientes con IC y estos fármacos?

Las gliflozinas han demostrado un efecto beneficioso no solo en el contexto de la IC, sino también en el campo de la diabetes y de la IR. Aparecen entonces como fármacos útiles en todo el espectro del síndrome CRM. Entonces, cuanto más extensa sea la utilización de estos fármacos, más podemos apuntar a una mejora en el pronóstico de los pacientes con IC, con diabetes y con IR. Y, por supuesto, en aquellos en los cuales existe una combinación de por lo menos dos de estos tres componentes del síndrome CRM, podemos esperar resultados más notables en cuanto a la reducción absoluta de eventos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2023  
www.siicalud.com

### Bibliografía recomendada

Anker SD, Butler J, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 385:1451-1461, 2021.

Greene S, Shahzeb Khan M. Quadruple medical therapy for heart failure: medications working together to provide the best care. *J Am Coll Cardiol* 77:1408-1411, 2021.

Heidenreich PA, Bozkurt B, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Cir-

culacion 145:e895-e1032, 2022.

McDonagh TA, Metra M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 42:3599-726, 2021.

McMurray JJV, Solomon SD, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 381:1995-2008, 2019.

Packer M, Anker S, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 383:1413-1424, 2020.

Solomon SD, McMurray JJV, et al. Dapagliflozin

in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 387:1089-1098, 2022.

Thierer J, Perna ER, et al. Insuficiencia cardíaca crónica en Argentina. OFFICE IC AR, un registro conjunto de la Sociedad Argentina de Cardiología y de la Federación Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 90:15-24, 2022.

Vaduganathan M, Docherty KF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* 400:757-767, 2022.

La presente entrevista al Dr. Jorge Thierer fue solicitada por el laboratorio patrocinante. I+D realizó la supervisión científica, el diseño y la adaptación literaria de esta versión impresa que reproduce con fidelidad los conceptos transmitidos por el Dr. Thierer. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de I+D. Impreso en Argentina en junio de 2023. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.