

### Efectos cardíacos de la empagliflozina en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

Kolijn D, Pabel S, Tian Y, Lódi M, Herwig M, Carrizzo A, et al. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase G $\alpha$  oxidation. *Cardiovasc Res* 2020;cvaa123. doi: 10.1093/cvr/cvaa123.

La empagliflozina pertenece a un grupo de drogas antidiabéticas que actúan como inhibidores del cotransportador sodio-glucosa de tipo 2 (SGLT2). Estudios clínicos previos demostraron que el uso de los inhibidores de SGLT2 en pacientes diabéticos con alto riesgo cardiovascular reduce el riesgo de eventos cardiovasculares y mejora la insuficiencia cardíaca. También, sugirieron que reduce el riesgo de muerte de causa cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca de manera independiente de la diabetes. Diferentes mecanismos posibles han sido sugeridos, tales como la reducción del peso y la presión arterial, reducción de la glucemia, incremento de la excreción renal de agua y sodio y una mejoría en la función vascular. Sin embargo, diferentes trabajos demuestran que los beneficios cardíacos de los inhibidores de SGLT2 son independientes de los factores de riesgo cardiovasculares. Además, tanto la diabetes como otros factores de riesgo son causas comunes de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp), un grupo grande de pacientes sin tratamiento farmacológico efectivo. Por lo tanto, es necesario conocer cuáles son los posibles mecanismos cardíacos directos de las “gliflozinas” para poder comprender cuáles son los pacientes que podrían beneficiarse con su uso.

En este trabajo, Kolijn y cols. estudian los mecanismos involucrados en los beneficios cardiovasculares agudos de la empagliflozina en tejido cardíaco de pacientes con ICFEp y ratas obesas ZDF. Utilizando técnicas de *western blot* y ELISA observaron tanto en tejido humano como en ratas que la empagliflozina ejerce un

efecto antiinflamatorio que reduce los niveles de ICAM-1, VCAM-1, TNF- $\alpha$  e IL-6. Además, atenúa parámetros de estrés oxidativo como el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 3-nitrotirosina, GSH y peróxido lipídico que se encuentran incrementados en la ICFEp. Otro aporte significativo de este trabajo es que los autores demuestran que la empagliflozina previene el desacople del funcionamiento de la eNOS y, de esta manera, reduce la oxidación y polimerización de PKG1 $\alpha$ , y la trasloca de nuevo del sarcolema al citosol. Como consecuencia de la restauración de los niveles de óxido nítrico y el funcionamiento de la GC y la PKG1 $\alpha$ , se produce una mayor fosforilación de proteínas de los miofilamentos, tales como la titina y la troponina I. En su conjunto, estos efectos moleculares se vieron reflejados en una mejoría en la vasodilatación dependiente del endotelio y una reducción de la rigidez de los miocitos en muestras tanto de pacientes como de ratas. Estudios de regresión lineal demostraron una asociación entre el estrés oxidativo y la polimerización de PKG1 $\alpha$  con la rigidez de los cardiomiocitos y la disfunción diastólica de los pacientes con ICFEp, lo cual sugiere fuertemente que este es el mecanismo principal por el cual la empagliflozina mejora el funcionamiento cardíaco en este grupo de enfermos.

*Actualmente, el tratamiento de los enfermos con ICFEp es muy limitado, sin un fármaco que haya demostrado ser efectivo para tratar la disfunción diastólica y mejore el pronóstico de los pacientes. Por lo tanto, el manejo de este grupo de pacientes se limita al tratamiento sintomático y de las comorbilidades. Kolijn y cols. aportan evidencia sólida respecto del beneficio de incrementar el funcionamiento de la cascada de señalización NO-sGC-cGMP y la consiguiente menor oxidación de PKGI $\alpha$  con el uso de empagliflozina. Además, demuestran que la acción antiinflamatoria y antioxidante de la droga se refleja en una mejoría en la función de los cardiomiocitos en pacientes con ICFEp y de manera independiente de niveles de glucemia. De esta manera, este estudio provee información de mecanismos moleculares muy interesante que les da un soporte básico a los hallazgos clínicos previos y servirá de impulso para nuevos estudios futuros a este grupo de drogas antidiabéticas como potenciales tratamientos de la insuficiencia cardíaca.*