

Estos 3 casos indican que el diagnóstico previo de una miocardiopatía en un paciente no debe hacer que se olvide la posibilidad de que pueda desarrollarse también una AC. Los 3 pacientes, con diagnósticos previos de miocardiopatía hipertrófica o miocardiopatía por titina, presentaron en su evolución RF clínicas y ecocardiográficas típicas de AC. Siempre deben tenerse en mente las RF de AC en pacientes mayores de 65-70 años, máxime en aquellos con HVI que presentan empeoramiento de su clínica habitual⁴⁻⁶, porque el diagnóstico de una miocardiopatía preexistente no debe suponer el fin de los procedimientos diagnósticos, ya que claramente ambas entidades pueden coexistir.

FINANCIACIÓN

No existe ninguna fuente de financiación asociada a esta investigación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Por las características del trabajo, no ha sido necesaria la aprobación por el comité de ética local. Los autores confirman que se ha obtenido el consentimiento por escrito de los pacientes para la presentación y publicación de este artículo, incluidas las imágenes y sus textos correspondientes. Asimismo, se han tenido en cuenta las posibles variables de sexo y género de acuerdo con las directrices SAGER.

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se ha empleado ninguna herramienta de inteligencia artificial.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

E. Martín-Álvarez, R. Barriales-Villa y J.M. Larrañaga-Moreira se han encargado del diseño, las figuras y la redacción del manuscrito. G. Barge-Caballero, M.G. Crespo-Leiro y B. Souto-Caínzos han colaborado en el análisis crítico.

CONFLICTO DE INTERESES

J. M. Larrañaga Moreira, M. G. Crespo Leiro y R. Barriales Villa declaran haber recibido financiación de Pfizer para la asistencia a congresos.

M. G. Crespo Leiro ha recibido pagos de Pfizer a su institución por la participación en un ensayo clínico.

R. Barriales Villa ha participado como consultor de Pfizer, Alnylam y Akcea.

Esteban Martín-Álvarez^{a,b,*}, José María Larrañaga-Moreira^{a,b}, Gonzalo Barge-Caballero^{a,b,c}, Borja Souto-Caínzos^{a,b}, María Generosa Crepo-Leiro^{a,b,c} y Roberto Barriales-Villa^{a,b,c}

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario de A Coruña, A Coruña, España

^bInstituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), A Coruña, España

^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: esteban.martin.alvarez@sergas.es (E. Martín-Álvarez).

✉ @emarlav1 (E. Martín-Álvarez)

BIBLIOGRAFÍA

- García-Pavía P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021;42:1554–1568.
- Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient with Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81:1076–1126.
- Elliott P, Drachman BM, Gottlieb SS, et al. Long-Term Survival with Tafamidis in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2022;15:e008193.
- González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36:2585–2594.
- de Castro D, Angulo-Lara B, Pujol-Pocull D, Collado-Macián C, González-López E. Ventricular hypertrophy and family history of cardiac amyloidosis: is it always what it seems? *Rev Esp Cardiol*. 2023. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2023.06.006>.
- Tomás Ripoll-Vera T. La sabiduría está en aplicar un juicio clínico crítico que trascienda las simples apariencias. A propósito de un caso de hipertrofia ventricular. *Rev Esp Cardiol*. 2023. <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2023.06.004>.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.10.003>

0300-8932/© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Uso de iSGLT2 en pacientes con amiloidosis cardiaca por transtirretina: prevalencia y seguridad en una cohorte prospectiva en España



Use of SGLT2i in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy: prevalence and safety in a Spanish prospective cohort

Sr. Editor:

La información disponible respecto a la utilidad en la amiloidosis cardiaca por transtirretina (ATTR-AC) de los fármacos habitualmente utilizados para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca (IC) es escasa. Entre ellos, los que quizá susciten mayor interés son los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa

tipo 2 (iSGLT2), al estar indicados tanto en la IC con fracción de eyección reducida (IC-FER) como en la IC con fracción de eyección preservada (IC-FEP)¹, que es la forma más frecuente de presentación clínica de la ATTR-AC². El beneficio pronóstico demostrado de este grupo farmacológico por todo el espectro de la fracción de eyección, así como su efecto diurético y su perfil hemodinámico favorable, indica que podría ser una buena opción terapéutica para pacientes con ATTR-AC. Sin embargo, dado que esta población se excluye sistemáticamente de los ensayos clínicos con iSGLT2, se desconoce su efectividad y su perfil de seguridad en la ATTR-AC. Por todo ello, se propuso evaluar la prevalencia de utilización y la seguridad de los iSGLT2 en una cohorte de pacientes con ATTR-AC.

Se realizó en nuestro centro un registro prospectivo de todos los pacientes diagnosticados de ATTR-AC entre el 1 de enero de 2018 y

Tabla 1
Características basales de los pacientes en el momento de su inclusión en el registro

Características	ATTR-AC con iSGLT2 (n=64)	ATTR-AC sin iSGLT2 (n=112)	p
<i>Demográficas</i>			
Edad (años)	80,8 [77,5-83,4]	83,0 [79,2-86,6]	0,085
Mujeres	11 (17,2)	33 (29,5)	0,074
ATTR-AC no hereditaria	63 (98,4)	98 (87,5)	0,043
ATTR-AC hereditaria ^a	0	2 (1,8)	
ATTR-AC sin estudio genético	1 (1,6)	12 (10,7)	
<i>Antecedentes clínicos</i>			
Hipertensión arterial	39 (60,9)	83 (74,1)	0,089
Hipercolesterolemia	41 (64,1)	66 (58,9)	0,525
Tabaquismo	17 (26,6)	32 (28,6)	0,862
Diabetes mellitus	25 (39,1)	21 (18,8)	0,004
Fibrilación o aleteo auricular	37 (57,8)	51 (45,5)	0,158
Hospitalización por IC	25 (39,1)	31 (27,7)	0,132
Cardiopatía isquémica	13 (20,3)	13 (11,6)	0,127
Accidente cerebrovascular	10 (15,6)	14 (12,5)	0,649
Arteriopatía periférica	5 (7,8)	6 (5,4)	0,531
Túnel carpiano bilateral	20 (31,3)	23 (20,5)	0,144
<i>Presentación clínica</i>			
Presión arterial sistólica (mmHg)	123 [113-135]	127 [114-138]	0,286
Presión arterial diastólica (mmHg)	76 [66-81]	75 [65-82]	0,549
Frecuencia cardíaca (lpm)	72 [61-82]	75 [60-86]	0,143
NYHA III o IV	18 (28,1)	32 (28,6)	0,999
Signos de congestión ^b	34 (53,1)	59 (52,7)	0,999
<i>Datos de laboratorio</i>			
NT-proBNP (pg/ml)	2.450 [1.080-5.929]	2.280 [1.007-4.503]	0,522
Hemoglobina (g/dl)	13,9 [12,6-15,1]	13,4 [12,1-14,8]	0,103
Creatinina (mg/dl)	1,1 [1,0-1,4]	1,1 [0,9-1,3]	0,485
Urea (mg/dl)	66,5 [55,0-83,5]	60,0 [48,2-84,7]	0,066
FGE (ml/min)	51,1 [43,7-61,7]	52,2 [40,1-65,4]	0,999
Potasio (mEq/l)	4,4 [4,2-4,8]	4,4 [4,1-4,8]	0,945
Sodio (mEq/l)	141 [139-143]	141 [139-142]	0,278
Bilirrubina (mg/dl)	0,9 [0,6-1,3]	0,8 [0,6-1,0]	0,193
Ácido úrico (mg/dl)	7,1 [5,9-8,1]	6,9 [5,4-8,6]	0,638
Glucosa (mg/dl)	104 [91-116]	98 [88-108]	0,051
Glucohemoglobina (%)	6,1 [5,6-6,5]	5,8 [5,5-6,2]	0,107
<i>Ecocardiograma</i>			
FEVI (%)	49 [40,9-57,8]	55,5 [47,5-63,8]	0,010
TAPSE (mm)	16 [13-18]	17 [14-20]	0,002
<i>Tratamiento médico</i>			
Antiagregantes plaquetarios	12 (18,8)	14 (12,5)	0,276
Anticoagulantes	38 (59,4)	53 (47,3)	0,158
Diuréticos del asa	47 (73,4)	80 (71,4)	0,862
Diuréticos tiacídicos	5 (7,8)	19 (17,0)	0,111
Bloqueadores beta	33 (51,6)	44 (39,3)	0,118
IECA/ARA-II/SV	31 (48,4)	53 (47,3)	0,995
ARM	21 (32,8)	26 (23,2)	0,215
Hipolipemiantes	41 (64,1)	66 (58,9)	0,525
Antidiabéticos no iSGLT2	23 (35,9)	21 (18,8)	0,018

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; ATTR-AC: amiloidosis cardiaca por transtirretina; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FGE: filtrado glomerular estimado por la fórmula de Cockcroft-Gault; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral; NYHA: *New York Heart Association*; SV: sacubitrilo-valsartán; TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo.

Las variables categóricas se presentan como n (%) y las continuas, como mediana [intervalo intercuartílico].

^a Ambos casos de ATTR-AC hereditaria presentaban la variante p.Val50Met.

^b La variable signos de congestión se definió por el hallazgo en la exploración física de ingurgitación venosa yugular, edema de extremidades inferiores o crepitantes gruesos en campos pulmonares.

Tabla 2

Descripción detallada de los eventos adversos observados en la cohorte

Caso	Sexo	Edad (años)	Fármaco	Indicación	EA	Días hasta EA	Causa de fin del tratamiento	Días en tratamiento
1	Varón	85	Empagliflozina 25 mg	Diabetes	ITU por <i>Enterococcus faecalis</i>	408	Fallecimiento (cardiopatía isquémica)	413
2	Varón	83	Dapagliflozina 10 mg	IC-FER	Balanitis	506	Fin de seguimiento	520
3	Mujer	78	Dapagliflozina 10 mg	IC-FER	ITU por <i>Streptococcus agalactiae</i> y <i>Proteus mirabilis</i>	206	Fin de seguimiento	307
4	Varón	61	Empagliflozina 10 mg	IC-FEP	3 ITU por <i>Escherichia coli</i>	36	ITU de repetición	95

EA: evento adverso; IC-FEP: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada; IC-FER: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; ITU: infección del tracto urinario.

el 31 de julio de 2022, y se identificó a los tratados en algún momento con un iSGLT2. Todos los eventos adversos potencialmente asociados con este grupo terapéutico se registraron tras una revisión retrospectiva de las historias clínicas electrónicas desde la fecha de inicio del tratamiento hasta su suspensión, el fallecimiento del paciente o el fin del periodo de observación, establecido en el 30 de noviembre de 2022. El seguimiento de los participantes se llevó a cabo en la Unidad de Insuficiencia Cardiaca con una periodicidad mínima semestral. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado específico antes de su inclusión en el registro.

De un total de 176 pacientes con ATTR-AC, 64 (36,4%) recibieron en algún momento tratamiento con un iSGLT2 (47 [73,4%] con empagliflozina, 16 [25%] con dapagliflozina y 1 [1,6%] con canagliflozina). De ellos, 13 ya lo recibían en el momento de su inclusión en el registro y a 51 se les prescribió después. El tiempo mediano hasta el inicio del fármaco fue de 940 [intervalo intercuartílico, 377-1.176] días. La indicación más habitual fue la IC-FEP (28 pacientes, 43,8%), seguida de la IC-FER (19 pacientes, 29,7%) y la diabetes mellitus tipo 2 (17 pacientes, 26,6%).

La mediana de edad fue de 80,8 años y hubo 11 mujeres (17,2%). En el momento de su inclusión en el registro, la mayoría de los pacientes, 46 (71,9%), se encontraban en clase funcional de la *New York Heart Association* I o II, 34 (53,1%) presentaban datos semiológicos de congestión y 25 (39,1%) ya habían tenido al menos 1 hospitalización por IC. El grupo terapéutico más prescrito fue el de los diuréticos del asa (47 pacientes, 73,4%), mientras que el uso de fármacos moduladores de la respuesta neurohormonal se observó en menos de la mitad de la cohorte. Las características basales de la población se muestran en la [tabla 1](#).

Durante una mediana de tiempo en tratamiento con un iSGLT2 de 304 [76-482] días, 3 pacientes (4,7%) sufrieron alguna infección urinaria y 1 (1,6%), una infección genital ([tabla 2](#)). No se observó ninguna fractura ósea, cetoacidosis, hipoglucemia, hipotensión arterial, amputación o gangrena de Fourier asociada con el uso de estos fármacos. También, 2 pacientes (3,1%) interrumpieron el tratamiento con un iSGLT2, 1 por infecciones urinarias de repetición (caso número 4 de la [tabla 2](#)) y el otro (varón de 64 años con empagliflozina 10 mg indicada por IC-FEP) por voluntad propia sin una razón clínica que lo justificase.

La mediana de seguimiento de la cohorte desde su inclusión en el registro fue de 790 [401-1.245] días, y se observó un total de 45 fallecimientos (25,6%) (6 en el grupo de iSGLT2 [9,4%] y 39 en el grupo sin iSGLT2 [34,8%]).

En resumen, en nuestra cohorte unicéntrica y prospectiva de pacientes con ATTR-AC, se encontró que se trató con un iSGLT2 a algo más de un tercio y son fármacos seguros y bien tolerados. Las infecciones urinarias y genitales fueron los únicos eventos adversos observados y llevaron a la suspensión del tratamiento de solo 1 paciente. Tras revisar la literatura similar publicada hasta el momento, se encontraron solo 2 trabajos que también incluyeron a pacientes con ATTR-AC tratados con iSGLT2. En el

primero³, 15 pacientes con esta cardiopatía y diabetes mellitus recibieron algún fármaco de este grupo terapéutico (un 53%, dapagliflozina) durante una mediana de 8 meses. No se observó ningún episodio de infección urinaria o genital y se interrumpió el tratamiento de 2 pacientes por la aparición de estreñimiento y empeoramiento de la IC respectivamente. En el segundo⁴ se comparó la evolución clínica y de biomarcadores de 17 pacientes con ATTR-AC tratados con dapagliflozina frente a 40 con ATTR-AC sin tratamiento. Los autores no observaron ningún evento adverso asociado con el fármaco durante una mediana de tratamiento de 3 meses.

Las principales limitaciones de este estudio son el pequeño tamaño muestral y su naturaleza unicéntrica, lo que limita la extrapolación de los resultados a otras poblaciones; su principal fortaleza es que incluye la serie más amplia de pacientes con ATTR-AC tratados con iSGLT2 publicada hasta la fecha, e indica que son fármacos seguros y bien tolerados por esta población. Son necesarios estudios observacionales con un mayor tamaño muestral y seguimiento más largo, así como ensayos clínicos, para ratificar esta hipótesis y evaluar su efecto en términos de morbimortalidad cardiovascular.

FINANCIACIÓN

Los autores no han recibido financiación específica para la elaboración de este manuscrito.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los autores firmantes de este artículo aceptan la responsabilidad definida por el *International Committee of Medical Journal Editors*. Los pacientes incluidos han firmado el consentimiento informado para su participación. Se han tenido en cuenta los posibles sesgos de sexo y género.

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se ha empleado inteligencia artificial.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores han contribuido por igual en la elaboración de este manuscrito.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran conflictos de intereses en relación con este trabajo.

Miguel González-Montes^a, Marta Maccallini^b,
Gonzalo Barge-Caballero^{a,c,*}, Daniel Enríquez-Vázquez^{ac},
Eduardo Barge-Caballero^{a,c} y María G. Crespo-Leiro^{a,c}

^a *Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España*

^b *Humanitas Research Hospital, Milán, Italia*

^c *Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gonzalo.barge.caballero@sergas.es
(G. Barge-Caballero).

✉ [@GonBarge](https://twitter.com/GonBarge) (G. Barge-Caballero).

BIBLIOGRAFÍA

1. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D. et al., 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:e263–e421.
2. Barge-Caballero G, Barge-Caballero E, López-Pérez M, et al. Cardiac amyloidosis: description of a series of 143 patients. *Med Clin (Barc).* 2022;159:207–213.
3. Zampieri M, Argirò A, Allinovi M, Perfetto F, Cappeli F. SGLT2i in patients with transthyretin cardiac amyloidosis, a well-tolerated option for heart failure treatment? Results from a small, real-world, patients series. *Intern Emerg Med.* 2022;17:1243–1245.
4. Dobner S, Bernhard B, Asatryan B, et al. SGLT2 inhibitor therapy for transthyretin amyloid cardiomyopathy: early tolerance and clinical response to dapagliflozin. *ESC Heart Failure.* 2023;10:397–404.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.10.007>

0300-8932/© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.