

Efecto terapéutico de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en la insuficiencia cardiaca aguda

(Therapeutic effect of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in acute heart failure)

Jonatan Navarro-Solano¹, Chih Hao Chen-Ku²

Resumen

La insuficiencia cardiaca aguda es una emergencia que aumenta la mortalidad cardiovascular debido a los síntomas y signos de congestión e hipoperfusión vascular. El manejo actual con diuréticos, inotrópicos y vasopresores mejora el estado clínico; sin embargo, la morbimortalidad asociada a esta patología sigue siendo altamente significativa. Por otra parte, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) han demostrado una reducción en la hospitalización y mortalidad cardiovascular en los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica. Por ende, el objetivo de este artículo es analizar los efectos clínicos de este grupo farmacológico en la insuficiencia cardiaca aguda, con base en investigaciones científicas. Los hallazgos de estas investigaciones demostraron un beneficio clínico de los iSGLT2 sobre esta patología, con base a parámetros como mortalidad, hospitalización, eventos clínicos, función renal, efecto diurético y concentraciones del biomarcador NT-proBnp, los cuales se detallarán en el presente artículo. Por consiguiente, se concluyó que estos fármacos son seguros sobre la evolución clínica de la insuficiencia cardiaca aguda.

Descriptores: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina, sotagliflozina, insuficiencia cardiaca aguda.

Abstract

Acute heart failure is an emergency that increases cardiovascular mortality due to symptoms and signs of vascular congestion and hypoperfusion. Current management with diuretics, inotropes, and vasopressors improves the clinical status; However, the morbidity and mortality associated with this pathology remains highly significant. On the other hand, sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2i) inhibitors have shown a reduction in hospitalization and cardiovascular mortality in patients with chronic heart failure. Therefore, the objective of this article is to analyze the clinical effects of this pharmacological group in acute heart failure, based on scientific research. The findings of these investigations demonstrated a clinical benefit of SGLT2i on this pathology, based on parameters such as mortality, hospitalization, clinical events, renal function, diuretic effect and concentrations of the NT-proBnp biomarker, which will be detailed in this article. Therefore, it was concluded that these drugs are safe on the clinical course of acute heart failure.

Keywords: sodium-glucose transporter 2 inhibitors, dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin, sotagliflozin, acute heart failure.

Fecha de recibido: 12, mayo, 2023

Fecha de aceptado: 11, abril, 2024

Afiliación Institucional:

¹Investigador independiente, San José, Costa Rica.
johnnaavas0305@gmail.com

 0009-0006-1875-3870

²Especialista en Endocrinología. Clínica Los Yoses, San José, San José, Costa Rica.
Chenku2409@gmail.com

 0000-0002-6269-1439

Abreviaturas:

ICA; insuficiencia cardiaca aguda.
SGLT2, cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

iSGLT2; inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.
TFG; tasa de filtración glomerular.

Fuentes de apoyo: Ninguna

Conflicto de interés: No tenemos ningún conflicto de interés.

✉ johnnaavas0305@gmail.com



Esta obra está bajo una licencia internacional: Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0.

La ICA (insuficiencia cardiaca aguda) es un síndrome definido como la nueva aparición o empeoramiento de los síntomas y signos de la insuficiencia cardiaca, en su mayoría relacionados con la congestión sistémica. En presencia de una disfunción cardiaca estructural o funcional subyacente, uno o más factores pueden inducir la ICA; no obstante, a veces la insuficiencia cardiaca de novo puede ser el resultado directo de la aparición de una nueva disfunción cardiaca, como por ejemplo un síndrome coronario agudo.¹

En la insuficiencia cardiaca, los signos y síntomas de congestión y retención de líquidos (aumento de peso, disnea de esfuerzo, ortopnea, edema en miembros inferiores) son el resultado de los mecanismos compensatorios neurohumorales crónicos, a menudo desregulados, que actúan para mantener un equilibrio hemodinámico a pesar del empeoramiento de la función del ventrículo izquierdo. La descompensación se produce cuando el equilibrio se inclina hacia una sobrecarga de líquidos.²

El tratamiento hospitalario de la ICA consiste, principalmente, en la estabilización hemodinámica, el alivio de los síntomas y la prevención de la morbimortalidad a largo plazo.³

Una heterogeneidad significativa en la ICA, en sus características clínicas, etiología y factores precipitantes, produce la descompensación. Se han incluido esquemas de clasificación basados en escenarios clínicos para estratificar el riesgo en la descompensación aguda y orientar el manejo hospitalario, a partir de los diuréticos, vasodilatadores e inotrópicos intravenosos, que siguen siendo el tratamiento estándar de la fase aguda. Sin embargo, algunos tratamientos utilizados en la insuficiencia cardiaca crónica demostrarían sus beneficios en la fase aguda para reducir la mortalidad hospitalaria.⁴

En estudios clínicos anteriores, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 han demostrado una reducción en la morbilidad y mortalidad cardiovascular en diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia cardiaca crónica.⁵

Hasta hace poco, no se había logrado mejorar los desenlaces clínicos en la ICA independientemente de la fracción de eyección; no obstante, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 han demostrado un beneficio clínico. Estos estudios científicos se mencionarán más adelante.⁶

Es importante señalar que la función renal se altera en la ICA a causa de que aproximadamente en el 20% o 30% de las personas hospitalizadas por esta patología disminuye la tasa de filtración glomerular (TFG), lo que conlleva a peores desenlaces clínicos. No obstante, se ha demostrado que esto puede cambiar debido a que

la modificación de los marcadores de descongestión mejoraría los desenlaces clínicos, ya que los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 tienen un efecto en la función renal.⁷

Otro dato significativo de los iSGLT2 en la falla cardiaca aguda es el efecto diurético que estos medicamentos poseen; se ha demostrado que esto ayuda a la pérdida de peso y que permite una dosis más estable en los diuréticos de asa empleados para mejorar los síntomas de congestión. A pesar de lo anterior, esta acción diurética no genera un empeoramiento de la función renal. Lo anterior se expondrá con más detalle posteriormente.⁸

El objetivo de este artículo de revisión es analizar los efectos terapéuticos sobre los distintos parámetros clínicos de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en la IC. El objetivo justifica la relevancia de este artículo, ya que cada descompensación y hospitalización por esta patología aumenta la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Métodos de la revisión del artículo

Se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed que incluyó estudios científicos experimentales y observacionales clínicos de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en la ICA, los cuales abarcan desde el año 2017 al 2023. Para la revisión de artículos, se utilizaron palabras clave como “insuficiencia cardiaca aguda e inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina y sotagliflozina”.

Mecanismo de acción de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

Los iSGLT2 son cotransportadores de alta capacidad y baja afinidad que transportan una molécula de glucosa y una molécula de sodio desde el líquido tubular hacia el interior del epitelio del segmento S1 del túbulo proximal de la nefrona y están ausentes en el miocardio.⁹

Los iSGLT2 producen glucosuria y natriuresis, lo que genera diuresis, disminución de la presión arterial y pérdida de peso, por lo cual tienen un efecto hemodinámico y metabólico.¹⁰

A continuación, se mencionarán los datos y los resultados de la dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina y sotagliflozina en la ICA, con base en investigaciones científicas y, posteriormente, se analizarán estos datos clínicos para un mejor entendimiento y aplicación terapéutica de estos fármacos en la patología descrita.

Dapagliflozina

Efectos en la mortalidad y la hospitalización

En el estudio DAPA-HF, la dapagliflozina demostró un beneficio en el desenlace primario, compuesto por la mortalidad cardiovascular, hospitalización por falla cardiaca o visitas a emergencias por falla cardiaca crónica con fracción de eyección reducida. Se demostró un primer evento de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca de un 10,0% en el grupo de dapagliflozina y un 13,7 % en el grupo de placebo.¹¹

Por otra parte, un subestudio del DAPA-HF analizó la eficacia y tolerabilidad de la dapagliflozina en el desenlace primario en comparación con el tratamiento basal, que incluía furosemida.¹²

Los resultados demostraron que la dapagliflozina reduce el desenlace primario. También el iSGLT2 demostró mejoría de los síntomas asociados por insuficiencia cardiaca y no se presentaron cambios en las dosis del diurético. Por lo cual, la dapagliflozina es eficaz y tolerable en combinación con el tratamiento basal (diurético) en la ICA.¹²

Otro subestudio evaluó la elegibilidad de la dapagliflozina en pacientes hospitalizados por ICA con base en los criterios del DAPA-HF, lo que demostró que solo un 27% de los pacientes fueron elegibles para el uso del fármaco, con desenlaces clínicos favorables en la disminución de la mortalidad cardiovascular y rehospitalización por insuficiencia cardiaca.¹³

Un estudio observacional evaluó el efecto sobre la relación entre el inicio de la dapagliflozina en el ingreso hospitalario y el tiempo de la estancia de los pacientes con ICA. Los resultados mostraron que entre más temprano se utilizaba la dapagliflozina, menor sería la estancia hospitalaria por esta patología.¹⁴

Una investigación analizó el efecto de la dapagliflozina sobre la frecuencia de rehospitalización por ICA. Se demostró que el iSGLT2 disminuyó de manera significativa la rehospitalización por esta patología ($p < 0.0001$). Por otra parte, el uso intrahospitalario de la dapagliflozina y luego del alta médica se asoció con un riesgo reducido de la rehospitalización por insuficiencia cardiaca.¹⁵

Acciones clínicas

El estudio multicéntrico aleatorizado en relación de la diabetes mellitus tipo 2 con descompensación de la insuficiencia cardiaca evaluó el efecto de la dapagliflozina en conjunto con la furosemida, con base en los parámetros de diuresis, peso corporal, dosis de insulina utilizada, función renal, concentraciones de electrolitos y evolución de la disnea por congestión cardiaca en comparación con el grupo control. Los

resultados demostraron que el grupo de la dapagliflozina presentó una mayor diurética superior y una mayor pérdida de peso corporal y redujo la dosis de insulina. Las concentraciones de la creatinina sérica no se incrementaron, por lo cual el fármaco fue seguro sobre la función renal.¹⁶

En el grupo que recibió dapagliflozina, se observó que el 34% de los participantes no presentó disnea, mientras que esta fue leve en el 50% y moderada en el 16%. En contraste, en el grupo control, el 16% no demostró síntomas de disnea y fue leve en el 44% y moderada en el 40%.¹⁴⁻¹⁶

La mejoría clínica de la disnea se relacionó con el efecto diurético del iSGLT2, sin la necesidad del aumento en la dosis de la furosemida y sin producir alteraciones electrolíticas.¹⁶

El DICTATE-AHF, un estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado en insuficiencia cardiaca crónica y diabetes tipo 2, evaluó la eficacia y seguridad de la dapagliflozina en las hospitalizaciones por ICA. Los resultados demostraron que el inicio temprano de la dapagliflozina aumentó la excreción urinaria de sodio, lo que mejoró la congestión cardiaca. Por otra parte, este fármaco también evidenció una reducción en el desarrollo de cetoacidosis en el deterioro renal y la mortalidad cardiovascular.¹⁷

Acción renal

El estudio aleatorizado, controlado con placebo, evaluó el impacto de la dapagliflozina sobre la función renal en la ICA. Los participantes tenían un promedio de 51,6 cc/min en la TFG estimada. Los resultados mostraron que el uso del iSGLT2 generó una disminución transitoria de la TFG estimada sin cambios significativos en comparación con el grupo placebo. Tampoco se presentaron diferencias entre ambos grupos en el empeoramiento de la función renal.¹⁸

Por otra parte, la dapagliflozina no generó un incremento en la dosis del diurético de asa en el tratamiento estándar ($p=0.048$), sino una reducción ($p=0.001$) y una mayor pérdida de peso ($p=0.02$), todo esto en comparación con el grupo placebo. Por último, con respecto a la mortalidad hospitalaria, no hubo una diferencia significativa entre ambos grupos ($p=0.95$) en la mortalidad a los 30 días después del alta hospitalaria ($p=0.55$).¹⁸

El estudio multicéntrico aleatorizado analizó los efectos de la dapagliflozina sobre la concentración de sodio sérico en la ICA en comparación con el tratamiento estándar. Los resultados demostraron que, al inicio del estudio, las concentraciones de sodio fueron de 139.8 mmol/L en el grupo de la dapagliflozina y de un 140 mmol/L en el grupo control ($p=0.048$); posteriormente,

a las 48 horas, los niveles de sodio se incrementaron con el uso de la dapagliflozina ($p < 0.001$) y también se presentó un equilibrio de los niveles de sodio entre los grupos ($p = 0.096$). Por ende, el iSGLT2 aumentó las

concentraciones de sodio en la ICA en las primeras 48 horas y persistió al alta hospitalaria. El impacto la dapagliflozina sobre el sodio sérico fue más evidente en pacientes con hiponatremia.¹⁹ (Cuadro 1).

Cuadro 1. Efectos de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en la insuficiencia cardiaca aguda sobre diferentes parámetros clínicos					
Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2	Mortalidad y hospitalización	Acciones clínicas	Efecto diurético	Función renal	Biomarcador NT-ProBnp
Dapagliflozina	Disminución en ambas condiciones	Mejoría en los síntomas por congestión y en la disnea. No hipotensión arterial No hipoglicemias con o sin diabetes tipo 2	Aumento de la respuesta diurética. Disminución de la dosis del diurético.	Mantiene la función renal Es seguro No alteraciones hidroelectrolíticas	Sin presencia de datos.
Empagliflozina	Disminución en ambas condiciones	Mejoría de los síntomas por congestión. Mejoría de la disnea. No generación de hipotensión arterial No hipoglicemias con o sin diabetes tipo 2	Aumento de la respuesta diurética Disminución de la dosis del diurético	Mantiene la función renal Es seguro. No alteraciones hidroelectrolíticas.	Reducción del biomarcador con mejoría clínica.
Canagliflozina	Disminución en ambas condiciones	Sin presencia de datos.	Sin presencia de datos.	Sin presencia de datos.	Reducción del biomarcador.
Sotagliflozina	Disminución en ambas condiciones	Sin presencia de datos.	Sin presencia de datos.	Sin presencia de datos.	Sin presencia de datos.

Empagliflozina

Acciones sobre mortalidad y hospitalización

El EMPULSE, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, evaluó el beneficio clínico de la empagliflozina en la ICA en comparación con el placebo. La empagliflozina demostró beneficios en el desenlace primario (mortalidad por todas las causas, eventos por insuficiencia cardiaca) y en el desenlace secundario (cambios en el puntaje del Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ, y en los péptidos natriuréticos), lo que generó seguridad clínica en la descompensación de la insuficiencia cardiaca.²⁰

Otro subanálisis de este mismo estudio investigó el efecto de la empagliflozina en la ICA. Se evaluaron varios desenlaces primarios, incluyendo la mortalidad por cualquier causa, el número de eventos de insuficiencia cardiaca

ca y el lapso de tiempo hasta el primer evento de insuficiencia cardiaca. Además, se consideró una diferencia de 5 puntos o más en el cambio en la KCCQ desde el inicio. Los resultados mostraron un mayor beneficio clínico con el uso de la empagliflozina en comparación con el placebo.²¹

Los pacientes tratados con empagliflozina tuvieron un mayor beneficio clínico en comparación con aquellos que recibieron el placebo ($p = 0,0054$), independientemente de la fracción de eyección o de la presencia o ausencia de diabetes mellitus tipo 2.²¹

Un subanálisis del EMPAREG-OUTCOME analizó el efecto de la empagliflozina a corto plazo en la descompensación aguda de la insuficiencia cardiaca. Los resultados demostraron una disminución en las frecuencias de la rehospitalización por insuficiencia cardiaca y en la mortalidad por causas cardiovasculares o por cualquier

causa. Los posibles mecanismos involucrados en estos beneficios clínicos incluyen el efecto diurético, la natriuresis y la mejoría en el metabolismo cardiaco.²²

Acciones clínicas

Un subanálisis del EMPULSE estudió la relación de la empagliflozina en la congestión clínica por ICA en comparación con el placebo. Se tomaron en cuenta aspectos como la pérdida de peso corporal, la pérdida de peso por el diurético de asa, los cambios en las concentraciones de péptido natriurético NT- proBnp, la hemoconcentración y la puntuación de congestión clínica después de 15, 30 y 90 días de tratamiento). Se demostró que la empagliflozina redujo los parámetros anteriores en comparación con el placebo ($p < 0.05$), lo que resalta su beneficio clínico en la ICA ($p < 0.0001$).²³

Por último, un subestudio del EMPULSE evaluó los efectos del iSGLT2 sobre los síntomas, las limitaciones físicas y la calidad de vida por medio del KCCQ. Demostró que la empagliflozina mejoró estos parámetros en las hospitalizaciones por ICA a partir de los 15 días del inicio del fármaco y persistieron a los 90 días. Por ende, la empagliflozina mantiene los efectos beneficiosos clínicos después del alta médica.²⁴

El estudio EMPA-RESPONSE-AHF, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, incluía participantes con ICA con y sin diabetes mellitus tipo 2. El estudio analizó la acción de la empagliflozina en el desenlace primario (mejoría de la disnea, la respuesta diurética, la duración de la estancia hospitalaria y los cambios en las concentraciones del biomarcador NT-ProBnp) y en el desenlace secundario (empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, mortalidad por todas las causas y readmisión hospitalaria).²⁵

La empagliflozina no presentó cambios en el desenlace primario en comparación con el placebo; sin embargo, sí demostró una reducción del desenlace secundario en relación con este último ($p = 0.014$). Por otra parte, la empagliflozina fue bien tolerada sin presentar efectos adversos significativos como hipotensión arterial o deterioro de la función renal.²⁵

Un estudio prospectivo, aleatorizado, analizó la acción de la empagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2 hospitalizados por ICA. La empagliflozina mostró una reducción significativa del biomarcador NT-proBnp ($p = 0,040$) y una disminución en el volumen plasmático por el efecto diurético, lo que mejoró los síntomas agudos ($p = 0,017$). Por último, demostró una descongestión clínica sin empeorar la función renal.²⁶

Un estudio observacional incluyó pacientes mayores de 80 años con diabetes mellitus tipo 2 y hospitalizados por ICA, los cuales fueron divididos en dos grupos. Un primer grupo utilizó la empagliflozina en el

esquema de tratamiento basal (insulinización), mientras que un segundo grupo solo recibió insulina. El objetivo fue analizar la eficacia y seguridad de la empagliflozina en la ICA. Los resultados demostraron dos acciones clínicas importantes con el uso de empagliflozina: una reducción del biomarcador del NT-proBnp ($p = 0.021$) y un aumento en la diuresis ($p = 0.037$) en comparación con el segundo grupo. Por ende, la empagliflozina evidenció un perfil de seguridad en la ICA.²⁷

En el estudio observacional que analizó la seguridad y eficacia del uso de la empagliflozina en pacientes diabéticos tipo 2 hospitalizados por ICA, se compararon dos antihiperlipemiantes (insulina en bolo basal y empagliflozina-insulina basal). Dentro de los desenlaces primarios, se incluyeron el control glicémico, la escala de disnea, las concentraciones de NT-proBnp y la diuresis.²⁸

Los resultados mostraron que no se presentó ninguna diferencia en los valores de glicemia entre los grupos ($p = 0.289$). Además, observaron niveles más bajos de NT-proBnp en el grupo tratado con empagliflozina ($p = 0.032$), así como un aumento en la diuresis ($p = 0.037$). Otro dato relevante es que en el grupo de la empagliflozina se presentaron menos episodios de hipoglicemia ($p < 0.001$). Estos hallazgos respaldan la seguridad y la eficacia del iSGLT2 en la ICA.²⁸

Acciones sobre la función renal

Un subanálisis del EMPA-RESPONSE-AHF analizó la acción de la empagliflozina sobre la excreción fraccional de potasio en la ICA. Los resultados demostraron que el fármaco no presentó cambios en la excreción fraccional de potasio. Por consiguiente, no hay alteraciones de las concentraciones de potasio por parte del iSGLT2 en la ICA, con lo que se demuestra la seguridad a nivel renal y de electrolitos.²⁹

Otro subestudio del EMPA-REPNSE-AHF5 analizó la acción de la empagliflozina sobre el consumo de glucosa y sodio a nivel renal en comparación con el placebo. Se demostró que el fármaco aumentó la excreción fraccional de glucosa en relación con este último ($p < 0,001$), sin alterar las concentraciones de la glucosa plasmática (sin causar hipoglicemias).³⁰

Por otra parte, la excreción de sodio y la osmolaridad urinaria no presentaron cambios significativos. Por último, la empagliflozina generó una reducción inicial de la TFG en comparación con el placebo ($p = 0.009$); sin embargo, esta se recuperó posteriormente a los 30 días del tratamiento.³⁰

En conclusión, la empagliflozina produce una diuresis osmótica por medio de la glucosuria y la natriuresis, con lo que se mejora el estado clínico en la falla cardiaca aguda. No obstante, no genera hipoglicemias, hiponatremias e insuficiencia renal, por lo cual es seguro utilizarlo en estos pacientes.³⁰

Otro subestudio del EMPULSE analizó la acción de la empagliflozina sobre la función renal en ICA en comparación con placebo. Los pacientes fueron divididos en tres grupos con base a la TFG estimada, grupo 1: TFG estimada >60 ml/min/1,73m², grupo 2: TFG estimada entre 45 y 60 ml/min/1,73m², grupo 3: TFG estimada <45ml/min/1,73m².³¹

Los resultados demostraron una media de la TFG estimada de 52,4 ml/min/1,73m² con el uso de la empagliflozina y de un 55,7 ml/min/1,73m² con el placebo. Se demostró que, en los primeros días, la empagliflozina generó una disminución en la TFG estimada de 2 ml/min/1,73m²; sin embargo, a los 90 días aumentó la TFG estimada en comparación con el placebo (p=0.5714). Por otra parte, los eventos renales agudos fueron de un 7% con empagliflozina y de un 12% con placebo. Por último, los beneficios clínicos de la empagliflozina fueron consistentes a pesar de las concentraciones de la TFG estimada.³¹

Un estudio doble ciego, controlado con placebo, analizó el efecto de la empagliflozina sobre la función renal en la ICA. Los resultados demostraron que el fármaco redujo la lesión renal aguda, esto fue significativo al tercer día de su uso (p=0.02) y se mantuvo este efecto después de siete días (p=0.003). Esto es de suma importancia ya que la falla cardiaca aguda genera afectación renal y el medicamento brinda un efecto nefroprotector.³²

Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, analizó la acción diurética de la empagliflozina sobre el tratamiento estándar (uso de diuréticos de asa) en la ICA. Se demostró que el fármaco aumentó la diuresis en comparación con el placebo (p=0.041), sin que afectara la función renal. En el grupo de la empagliflozina se presentó una TFG estimada de 54 ml/min/1,73m² y en el grupo placebo una de 51 ml/min/1,73m² (p=0.599).³³

Otro dato relevante es que se demostró una reducción del biomarcador NT-proBnp con el uso de la empagliflozina en comparación con el placebo (p<0.001).³³

En conclusión, el inicio temprano de la empagliflozina en ICA aumenta la diuresis sin afectar la función renal.³³

Canagliflozina

Acciones en mortalidad y hospitalización

Un estudio que incluía participantes con insuficiencia cardiaca y diabetes mellitus tipo 2 analizó el efecto de la canagliflozina en la rehospitalización por ICA. Se dividieron en dos grupos, uno tratado con canagliflozina y un grupo control.³⁴

Los resultados demostraron que, en el primer año de seguimiento, la rehospitalización por ICA ocurrió en un 22.2% del grupo con canagliflozina y en un 49.1% en el grupo control (p< 0.035). Además, se observó una disminución del NT-proBnp con el uso de la canagliflozina en comparación con el otro grupo (p = 0.002).³⁴

Sotagliflozina

Acciones en mortalidad y hospitalización

El estudio SOLOIST-WHF incluyó participantes diabéticos tipo 2 hospitalizados debido a descompensación por insuficiencia cardiaca y analizó el efecto de la sotagliflozina en comparación con el placebo.³⁵

Los resultados rebelaron que la sotagliflozina disminuyó el desenlace primario (mortalidad por causas cardiovasculares, hospitalizaciones y visitas a al servicio de urgencias por insuficiencia cardiaca) en comparación con el placebo (p<0.001). Además, la frecuencia de la mortalidad cardiovascular fue menor con el uso de la sotagliflozina en comparación con el placebo. El uso de este medicamento se iniciaba en pacientes con estabilidad clínica, sin necesidad de oxígeno, presión arterial sistólica de al menos de 100 mmHg y sin empleo de diuréticos intravenosos; esto demostró un beneficio clínico con la reducción de la mortalidad y de nuevos eventos por falla cardiaca.³⁵

Según las recomendaciones de las guías actuales de insuficiencia cardiaca crónica y aguda, de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC) la congestión durante la fase aguda se maneja con diuréticos. En caso de persistir la congestión, se aumenta la dosis diuréticos; y si se presentara resistencia a estos, se debe realizar la terapia de reemplazo renal. Por otra parte, de haber hipoperfusión, aparte de los diuréticos, se debe considerar el uso de inotrópicos y, si persiste, se contempla el uso de los vasopresores.³⁶

Análisis de los datos

El grupo de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina, sotagliflozina) ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica. Sin embargo, hasta ahora no se habían establecido acciones clínicas específicas para su empleo en la descompensación aguda de esta patología. Por lo anterior, este artículo se enfocó en la importancia del uso de estos medicamentos en la descompensación de la insuficiencia cardiaca.

La dapagliflozina reduce tanto la mortalidad como la hospitalización por insuficiencia cardiaca, aspectos que

eran incluidos en los desenlaces primarios o secundarios, dependiendo del estudio; también ha demostrado disminuir el empeoramiento de la insuficiencia cardiaca. Otro dato importante es que entre más temprano se iniciaba el fármaco, menor sería la estancia hospitalaria.

La empagliflozina demostró una seguridad clínica, con disminución de los desenlaces clínicos de hospitalización por ICA.

La canagliflozina redujo el reingreso de las hospitalizaciones y la sotagliflozina disminuyó la mortalidad y las hospitalizaciones por ICA.

Con respecto a la evolución clínica, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (principalmente empagliflozina y dapagliflozina) mejoraron los parámetros de congestión y de disnea. Estos fármacos aumentaron la respuesta diurética; sin embargo, también mostraron seguridad al combinarse con los diuréticos de asa (furosemida), incluso permitieron la reducción de la dosis, con adecuada evolución clínica.

Estas acciones descritas de los iSGLT2 no generaron hipotensión arterial. Se recomienda siempre monitorear la presión arterial también, debido al mecanismo de acción de estos medicamentos, ya que por lo general los pacientes emplean otros fármacos que actúan sobre la presión arterial.

Algunos estudios incluyeron participantes con o sin diabetes mellitus tipo 2. Se observó que la combinación de empagliflozina y dapagliflozina con insulina no producía hipoglicemias. Además, en pacientes con diabetes tipo 2, el inicio de los iSGLT2 no resultaba en hipoglicemias.

En cuanto a la función renal, cabe recordar que los iSGLT2 (empagliflozina y dapagliflozina) al inicio disminuyen la TFG, pero este efecto es transitorio. La TFG se recupera posteriormente dentro de 30-90 días. No obstante, los iSGLT2 demostraron ser seguros a nivel renal. Es importante recordar utilizarlos en general con una TFG mayor a 30 ml/min/1,73m². Por otro lado, los niveles de los electrolíticos sodio y potasio no presentaron cambios significativos.

Por último, en algunos estudios, principalmente con empagliflozina, demostraron una reducción del NT-proBnp; sin embargo, se necesitarán investigaciones más específicas sobre la acción de los iSGLT2 sobre el biomarcador.

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 demostraron beneficios clínicos en la ICA entre ellos reducción en la mortalidad y la hospitalización, mejoría en los síntomas como la congestión y la disnea, también preservaron la función renal, y cursaron con una adecuada respuesta diurética, estos efectos demuestran la seguridad y eficacia de este grupo farmacológico.

Por consiguiente, futuros estudios confirmarían estas acciones e incluso lo demostrarían con otros fármacos pertenecientes a este grupo farmacológico

Referencias

1. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah AM, Sliwa K et al. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:16. DOI: [10.1038/s41572-020-0151-7](https://doi.org/10.1038/s41572-020-0151-7)
2. Kurmani S, Squire I. Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Heart Fail Rep*. 2017; 14:385-392. DOI: [10.1007/s11897-017-0351-y](https://doi.org/10.1007/s11897-017-0351-y)
3. Raj L, Maidman SD, Adhyaru BB. Inpatient management of acute decompensated heart failure. *Postgrad Med J*. 2020;96:33-42. DOI: [10.1136/postgradmedj-2019-136742](https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2019-136742)
4. Bazmpani MA, Papanastasiou CA, Kamperidis V, Zebekakis PE, Karvounis H, Kalogeropoulos AP et al. Contemporary Data on the Status and Medical Management of Acute Heart Failure. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24:2009-2022. DOI: [10.1007/s11886-022-01822-1](https://doi.org/10.1007/s11886-022-01822-1)
5. Liu B, Wang Y, Zhang Y, Yan B. Mechanisms of Protective Effects of SGLT2 Inhibitors in Cardiovascular Disease and Renal Dysfunction. *Review Curr Top Med Chem*. 2019;19:1818-1849. DOI: [10.2174/1568026619666190828161409](https://doi.org/10.2174/1568026619666190828161409)
6. Ferreira JP, Pimenta J, Moura B, Aguiar C, Franco F. Use of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in acute heart failure: a practical guidance. *ESC Heart Fail*. 2022;9:4344-4347. DOI: [10.1002/ehf2.14090](https://doi.org/10.1002/ehf2.14090)
7. McCallum W, Tighiouart H, Testani JM, Griffin M, Konstam MA, Udelson JE et al. Acute Kidney Function Declines in the Context of Decongestion in Acute Decompensated Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2020; 8:537-547. DOI: [10.1016/j.jchf.2020.03.009](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.03.009)
8. Griffin M, Riello R, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Maulion C, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as diuretic adjuvants in acute decompensated heart failure: a case series. *ESC Heart Fail*. 2020; 7:1966-1971. DOI: [10.1002/ehf2.12759](https://doi.org/10.1002/ehf2.12759)
9. Kim NH, Kim NH. Renoprotective Mechanism of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: Focusing on Renal Hemodynamics. *Diabetes Metab J*. 2022; 46:543-551. DOI: [10.4093/dmj.2022.0209](https://doi.org/10.4093/dmj.2022.0209)
10. Estrada AK, Delgado-Maldonado T, Lara-Ramírez EE, Martínez-Vázquez AV, Ortiz-Pérez E, Paz-González AD, et al. Recent Advances in the Development of Type 2 Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Mini Rev Med Chem*. 2022; 22:586-599. DOI: [10.2174/138957521666210805112416](https://doi.org/10.2174/138957521666210805112416)
11. McMurray JVV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381:1995-2008. DOI: [10.1056/NEJMoa1911303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303)
12. Jackson AM, Dewan P, Anand IS, Bělohávek J, Bengtsson O, de Boer RA, et al. Dapagliflozin and Diuretic Use in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in DAPA-HF. *Circulation*. 2020; 142:1040-1054. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047077](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047077)

13. Carballo S, Stirnemann J, Garin N, Farhoumand PD, Serratrice J, Carballo D. Prognosis of patients eligible for dapagliflozin in acute heart failure. *Eur J Clin Invest.* 2020; 50:e13245. DOI: [10.1111/eci.13245](https://doi.org/10.1111/eci.13245)
14. Mizobuchi S, Saito Y, Miyagawa M, Koyama Y, Fujito H, Kojima K, et al. Early Initiation of Dapagliflozin during Hospitalization for Acute Heart Failure is Associated with a Shorter Hospital Stay. *Intern Med.* 2023. DOI: [10.2169/internalmedicine.1215-22](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.1215-22)
15. Mao L, Cai D, Chi B, Xiao T, Zou A, Wang Y, et al. Dapagliflozin reduces risk of heart failure rehospitalization in diabetic acute myocardial infarction patients: a propensity score-matched analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023. DOI: [10.1007/s00228-023-03495-3](https://doi.org/10.1007/s00228-023-03495-3)
16. Ibrahim A, Ghaleb R, Mansour H, Hanafy A, Mahmoud NM, Elsharef MA et al. Safety and Efficacy of Adding Dapagliflozin to Furosemide in Type 2 Diabetic Patients With Decompensated Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Front Cardiovasc Med.* 2020; 7:602251. DOI: [10.3389/fcvm.2020.602251](https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.602251)
17. Cox ZL, Collins SP, Aaron M, Hernandez GA, Iii ATM, Davidson BT, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in acute heart failure: Rationale and design of the DICTATE-AHF trial. *Am Heart J.* 2021; 232:116-124. DOI: [10.1016/j.ahj.2020.10.071](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.10.071)
18. Charaya K, Shchekochikhin D, Andreev D, Dyachuk I, Tarasenko S, Poltavskaya M, et al. Impact of dapagliflozin treatment on renal function and diuretics use in acute heart failure: a pilot study. *Randomized Controlled Trial Open Heart.* 2022; 9:e001936. DOI: [10.1136/openhrt-2021-001936](https://doi.org/10.1136/openhrt-2021-001936)
19. Charaya K, Shchekochikhin D, Agadzhanyan A, Vashkevich M, Chashkina M, Kulikov V, et al. Impact of dapagliflozin treatment on serum sodium concentrations in acute heart failure. *Cardiorenal Med.* 2023. DOI: [10.1159/000529614](https://doi.org/10.1159/000529614)
20. Tromp J, Ponikowski P, Salsali A, Angermann CE, Biegus J, Blatchford J, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial. *Eur J Heart Fail.* 2021; 23:826-834. DOI: [10.1002/ejhf.2137](https://doi.org/10.1002/ejhf.2137)
21. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med.* 2022; 28:568-574. DOI: [10.1038/s41591-021-01659-1](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01659-1)
22. Savarese G, Sattar N, Januzzi J, Verma S, Lund LH, Fitchett D, et al. Empagliflozin Is Associated With a Lower Risk of Post-Acute Heart Failure Rehospitalization and Mortality. *Circulation.* 2019; 139:1458-1460. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038339](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038339)
23. Biegus J, Voors AA, Collins SP, Kosiborod MN, Teerlink JR, Angermann CE, et al. Impact of empagliflozin on decongestion in acute heart failure: the EMPULSE trial. *Eur Heart J.* 2023; 44:41-50. DOI: [10.1093/eurheartj/ehac530](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac530)
24. Kosiborod MN, Angermann CE, Collins SP, Teerlink JR, Ponikowski P, Biegus J, et al. Effects of Empagliflozin on Symptoms, Physical Limitations, and Quality of Life in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure: Results From the EMPULSE Trial. *Randomized Controlled Trial Circulation.* 2022; 146:279-288. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059725](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059725)
25. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, Swart HP, Smilde TDJ, Elvan A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail.* 2020; 22:713-722. DOI: [10.1002/ejhf.1713](https://doi.org/10.1002/ejhf.1713)
26. Tamaki S, Yamada Y, Watanabe T, Morita T, Furukawa Y, Kawasaki M, et al. Effect of Empagliflozin as an Add-On Therapy on Decongestion and Renal Function in Patients With Diabetes Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure: A Prospective Randomized Controlled Study. *Circ Heart Fail.* 2021; 14:e007048. DOI: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007048](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007048)
27. Pérez-Belmonte LM, Sanz-Cánovas J, Millán-Gómez M, Osuna-Sánchez J, López-Sampalo A, Ricci M, et al. Clinical benefits of empagliflozin in very old patients with type 2 diabetes hospitalized for acute heart failure. *J Am Geriatr Soc.* 2022; 70:862-871. DOI: [10.1111/jgs.17585](https://doi.org/10.1111/jgs.17585)
28. Pérez-Belmonte LM, Ricci M, Sanz-Cánovas J, Millán-Gómez M, Osuna-Sánchez J, Ruiz-Moreno MI, et al. Efficacy and Safety of Empagliflozin Continuation in Patients with Type 2 Diabetes Hospitalised for Acute Decompensated Heart Failure. *J Clin Med.* 2021; 10:3540. DOI: [10.3390/jcm10163540](https://doi.org/10.3390/jcm10163540)
29. Beusekamp JC, Tromp J, Boorsma EM, Heerspink HJL, Damman K, Voors AA, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on potassium handling in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2021; 23:1049-1052. DOI: [10.1002/ejhf.2197](https://doi.org/10.1002/ejhf.2197)
30. Boorsma EM, Beusekamp JC, Maaten JMT, Figarska S, Danser AHJ, van Veldhuisen DJ, et al. Effects of empagliflozin on renal sodium and glucose handling in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2021; 23:68-78. DOI: [10.1002/ejhf.2066](https://doi.org/10.1002/ejhf.2066)
31. Voors AA, Damman K, Teerlink JR, Angermann CE, Collins SP, Kosiborod M, et al. Renal effects of empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: from the EMPULSE trial. *Eur J Heart Fail.* 2022; 24:1844-1852. DOI: [10.1002/ejhf.2681](https://doi.org/10.1002/ejhf.2681)
32. Thiele K, Rau M, Hartmann NUK, Möller M, Möllmann J, Jankowski J, et al. Empagliflozin reduces markers of acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure. *ESC Heart Fail.* 2022; 9:2233-2238. DOI: [10.1002/ehf2.13955](https://doi.org/10.1002/ehf2.13955)
33. Schulze PC, Bogoviku J, Westphal J, Aftanski P, Haertel F, Grund S, et al. Effects of Early Empagliflozin Initiation on Diuresis and Kidney Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure (EMPAG-HF). *Circulation.* 2022; 146:289-298. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059038](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059038)
34. Martín E, López-Aguilera J, González-Manzanares R, Anguita M, Gutiérrez G, Luque A, et al. Impact of Canagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes after Hospitalization for Acute Heart Failure: A Cohort Study. *J Clin Med.* 2021; 10:505. DOI: [10.3390/jcm10030505](https://doi.org/10.3390/jcm10030505)
35. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021; 384:117-128. DOI: [10.1056/NEJMoa2030183](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030183)
36. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm 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. DOI: [10.1002/ejhf.2333](https://doi.org/10.1002/ejhf.2333)