



SOCIEDAD DE MEDICINA INTERNA  
**MADRID-CASTILLA  
LA MANCHA**

**Preguntas sobre**

**el manejo práctico  
de iSGLT2 en  
insuficiencia cardiaca**

Coordinadores

A. Esteban Fernández • A. M. Iniesta Manjavacas • M. Méndez Bailón

Con el aval de



SOCIEDAD  
CASTELLANA DE  
CARDIOLOGÍA





SOCIEDAD DE MEDICINA INTERNA  
**MADRID-CASTILLA  
LA MANCHA**

Preguntas sobre

# el manejo práctico de iSGLT2 en insuficiencia cardiaca

Con el aval de



SOCIEDAD  
CASTELLANA DE  
CARDIOLOGÍA



2022. CMC • c/ Barbadillo 4, 1ª planta, Oficina 7, 28042 Madrid

[www.cuquerellamedical.com](http://www.cuquerellamedical.com)

ISBN: 978-84-09-38017-6 • Depósito Legal: M-5335-2022

Queda rigurosamente prohibida, sin previa autorización por escrito de los autores, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier procedimiento.



Con la colaboración de la Alianza Boehringer-Lilly en la difusión de este documento.

## Coordinadores

### **Dr. Alberto Esteban Fernández**

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid

### **Dr. Ángel Manuel Iniesta Manjavacas**

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid

### **Dr. Manuel Méndez Bailón**

Unidad de Prevención Cardiovascular, Servicio de Medicina Interna,  
Hospital Clínico San Carlos, Madrid

## Listado de autores

### **Dr. Javier Abellán Martínez**

Servicio de Medicina Interna, Hospital  
Universitario de Móstoles, Madrid

### **Dr. Fernando Aguilar Rodríguez**

Servicio de Medicina Interna, Hospital  
Universitario 12 de Octubre, Madrid

### **Dr. Jaime Amor Valero**

Medicina Familiar y Comunitaria,  
C.S. Aldea del Fresno, Madrid

### **Dr. David Arroyo Rueda**

Servicio de Nefrología, Hospital General  
Universitario Gregorio Marañón, Madrid

### **Dra. Elvira Barrios Garrido-Lestach**

Servicio de Cardiología,  
Hospital Universitario Rey Juan Carlos,  
Móstoles, Madrid

### **Dr. Ramón Bover Freire**

Servicio de Cardiología, Hospital  
Clínico San Carlos, Madrid

### **Dr. Luis Cabeza Osorio**

Servicio de Medicina Interna,  
Hospital Universitario del Henares,  
Coslada, Madrid

### **Dra. Rosalía Cadenas Chamorro**

Servicio de Cardiología,  
Hospital Universitario Infanta Sofía,  
San Sebastián de los Reyes, Madrid

### **Dr. Juan Caro Codón**

Servicio de Cardiología,  
Hospital Universitario La Paz, Madrid

### **Dr. Jesús Casado Cerrada**

Servicio de Medicina Interna,  
Hospital Universitario de Getafe, Madrid

### **Dra. Marta Cobo Marcos**

Servicio de Cardiología, Hospital  
Universitario Puerta de Hierro,  
Majadahonda, Madrid

### **Dr. Raúl Crespo Abia**

Consultorio Local de Chapinería, Madrid

### **Dr. Martín Cuesta Hernández**

Servicio de Endocrinología y Nutrición,  
Hospital Clínico San Carlos, Madrid

### **Dr. Javier de Juan Bagudá**

Servicio de Cardiología, Hospital  
Universitario 12 de Octubre, Madrid

### **Dra. Susana del Prado Díaz**

Servicio de Cardiología, Hospital  
Universitario Ramón y Cajal, Madrid

### **Dr. Pablo Díez Villanueva**

Servicio de Cardiología, Hospital  
Universitario de La Princesa, Madrid

### **Dr. Alberto Esteban Fernández**

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario  
Severo Ochoa, Leganés, Madrid

**Dra. Janira Fernández Mondelo**

Servicio de Medicina Interna,  
Hospital Universitario Severo Ochoa,  
Leganés, Madrid

**Dra. Lorena Galán Granero**

Servicio de Cardiología, Hospital  
Universitario Infanta Cristina, Parla, Madrid

**Dr. Marcos García Aguado**

Servicio de Cardiología,  
Hospital Universitario Puerta de Hierro,  
Majadahonda, Madrid

**Dra. Belén García Magallón**

Servicio de Cardiología, Hospital  
Universitario Puerta de Hierro, Madrid

**Dr. Josebe Goirigolzarri Artaza**

Servicio de Cardiología,  
Hospital Clínico San Carlos, Madrid

**Dra. Julia Gómez Diego**

Servicio de Cardiología,  
Hospital Universitario Severo Ochoa,  
Leganés, Madrid

**Dr. Juan Górriz Magaña**

Servicio de Cardiología, Hospital Central  
de la Defensa Gómez Ulla, Madrid

**Dr. Diego Iglesias del Valle**

Servicio de Cardiología,  
Hospital Universitario Infanta Sofía,  
San Sebastián de los Reyes Madrid

**Dr. Ángel Manuel Iniesta Manjavacas**

Servicio de Cardiología,  
Hospital Universitario La Paz, Madrid

**Dra. Ana Lorenzo Almorós**

Servicio de Medicina Interna, Hospital  
General Universitario  
Gregorio Marañón, Madrid

**Dr. Pau Llàcer Iborra**

Servicio de Medicina Interna, Hospital  
Universitario Ramon y Cajal, Madrid

**Dr. Luis Alberto Martínez Marín**

Cardiology Department, Royal Papworth  
Hospital, Cambridge

**Dr. Pablo Merás Colunga**

Servicio de Cardiología,  
Hospital Universitario La Paz, Madrid

**Dra. Esther Montero Hernández**

Servicio de Medicina Interna,  
Hospital Universitario Puerta de Hierro,  
Majadahonda, Madrid

**Dra. Nuria Muñoz Rivas**

Servicio de Medicina Interna, Hospital  
Universitario Infanta Leonor, Madrid

**Dra. Laura Peña Conde**

Servicio de Cardiología,  
Hospital Universitario La Paz, Madrid

**Dr. José Ángel Pestaña Santiago**

Servicio de Medicina Interna, Hospital  
Universitario del Henares, Coslada, Madrid

**Dr. Borja Quiroga Gili**

Servicio de Nefrología, Hospital  
Universitario de La Princesa, Madrid

**Dra. Adriana Rodríguez Chaverri**

Servicio de Cardiología, Hospital  
Universitario La Paz, Madrid

**Dra. Sandra O. Rosillo Rodríguez**

Servicio de Cardiología,  
Hospital Universitario La Paz, Madrid

**Dr. Álvaro Sánchez González**

Servicio de Urología, Hospital  
Universitario Ramón y Cajal, Madrid

**Dra. Llanos Soler Rangel**

Servicio de Medicina Interna,  
Hospital Universitario Infanta Sofía,  
San Sebastián de los Reyes, Madrid

**Dr. Jorge Vázquez López-Ibor**

Servicio de Cardiología,  
Hospital El Escorial, Madrid

**Dr. Adolfo Villa Arranz**

Servicio de Cardiología,  
Hospital Universitario del Sureste,  
Arganda del Rey, Madrid

**Dr. Miguel Yebra Yebra**

Servicio de Medicina Interna,  
Hospital Universitario Rey Juan Carlos,  
Móstoles, Madrid

Se estima que 64,3 millones de personas viven con insuficiencia cardiaca (IC) en todo el mundo. En los países desarrollados, la prevalencia estimada de la IC se sitúa alrededor del 2 % de los adultos, y aumenta a más del 10 % en los mayores de 70 años.

La IC representa un importante problema sociosanitario, por su alta morbimortalidad y deterioro de la calidad de vida para el paciente, y constituye la primera causa de hospitalización en pacientes mayores de 65 años.

El tratamiento médico de la IC tiene como objetivos: reducir la mortalidad total y/o cardiovascular; disminuir las hospitalizaciones, mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida; y prevenir o retrasar el deterioro de la función cardiaca, en definitiva, modificar la evolución temporal de la IC.

En la última década, los avances en el tratamiento de la IC, particularmente con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida (ICFEr) han sido continuos. Se han identificado diversas dianas terapéuticas implicadas en la patogénesis de la IC y han desarrollado fármacos frente a dichas dianas.

Entre estas nuevas dianas terapéuticas destacan los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), fármacos que originalmente se dirigieron al tratamiento de la diabetes tipo 2, demostrando beneficios sobre la prevención del riesgo cardiovascular en general y la reducción de la hospitalización por insuficiencia cardiaca y enlentecimiento del deterioro renal.

El beneficio de los iSGLT2 se ha extendido más allá de la diabetes, demostrando que en pacientes con ICFEr, las gliflozinas aportan beneficio sobre la mortalidad cardiovascular o las hospitalizaciones por IC y mejoría de la calidad de vida, independientemente del estado de la diabetes.

Recientemente un estudio con empagliflozina ha abierto una puerta de esperanza para el tratamiento de los pacientes con IC y fracción de eyección preservada (ICFEp), siendo el primer estudio con un resultado positivo en el objetivo primario (evento combinado de hospitalización por IC o mortalidad cardiovascular) con un fármaco frente a la estrategia placebo en este perfil de paciente.

Estos hallazgos son los que han determinado que los iSGLT2 se conviertan en uno de los principales pilares de tratamiento de los pacientes con ICFEr, recomendados por las principales guías y documentos de posicionamiento de práctica clínica.

Se hace necesario que el clínico incorpore este grupo terapéutico como parte del tratamiento óptimo del paciente con insuficiencia cardíaca y que conozca no solo su eficacia y beneficios, sino su manejo práctico y posibles efectos secundarios, permitiendo un abordaje personalizado de esta patología.

En este documento se abordará de manera práctica en forma de preguntas y respuestas, tanto aspectos de evidencia científica de los iSGLT2, como aspectos prácticos de utilización, cuyo objetivo es mejorar la atención de los pacientes con insuficiencia cardíaca.

**Dr. Juan Carlos Obaya Rebollar**

Médico de Familia, Centro de Salud La Chopera,  
Alcobendas, Madrid

**1** Bloque

**EVIDENCIA CIENTÍFICA CON iSGLT2**

**9**

---

**2** Bloque

**¿CÚANDO Y CÓMO INICIAR UN iSGLT2?**

**47**

---

**3** Bloque

**PRECAUCIONES A TENER EN CUENTA  
Y MANEJO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS**

**79**

---

**BIBLIOGRAFÍA GENERAL**

**95**

---

## Acrónimos

<b>ADA:</b> <i>American Diabetes Association</i>	<b>ICFER:</b> insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida
<b>aGLP1:</b> análogo del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1	<b>ICFEp:</b> insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada
<b>AP:</b> arteria pulmonar	<b>iDPP4:</b> inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4
<b>ARM:</b> antagonista del receptor mineralocorticoide	<b>IECA:</b> inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina
<b>AUC:</b> área bajo la curva	<b>IMC:</b> índice de masa corporal
<b>AV:</b> arritmia ventricular	<b>INRA:</b> inhibidor de la neprilisina y del receptor de angiotensina
<b>BNP:</b> péptido natriurético tipo B	<b>iSGLT2:</b> inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2
<b>CAD:</b> cetoacidosis diabética	<b>ITU:</b> infección del tracto urinario
<b>CF:</b> clase funcional	<b>KCCQ:</b> <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>
<b>DAI:</b> desfibrilador automático implantable	<b>NPH:</b> protamina neutra de Hagedorn
<b>DE:</b> desviación estándar	<b>NTproBNP:</b> propéptido natriurético tipo B N-terminal
<b>DM:</b> diabetes <i>mellitus</i>	<b>NYHA:</b> <i>New York Heart Association</i>
<b>EASD:</b> <i>European Association for the Study of Diabetes</i>	<b>OR:</b> <i>odds ratio</i>
<b>ECG:</b> electrocardiograma	<b>PAP:</b> presión arterial pulmonar
<b>EMA:</b> <i>European Medicines Agency</i>	<b>PAS:</b> presión arterial sistólica
<b>ERC:</b> enfermedad renal crónica	<b>RR:</b> riesgo relativo
<b>ESC:</b> <i>European Society of Cardiology</i>	<b>SGLT:</b> cotransportador sodio-glucosa
<b>FA:</b> fibrilación auricular	<b>SIADH:</b> síndrome de secreción inadecuada de ADH/vasopresina
<b>FDA:</b> <i>Food and Drug Administration</i>	<b>TFG:</b> tasa de filtrado glomerular
<b>FEVI:</b> fracción de eyección del ventrículo izquierdo	<b>TFGe:</b> tasa de filtrado glomerular estimada
<b>FG:</b> filtrado glomerular	<b>TGA:</b> transposición de grandes arterias
<b>FGF 23:</b> factor de crecimiento fibroblástico 23	<b>VD:</b> ventrículo derecho
<b>HbA1c:</b> hemoglobina glicosilada	<b>VEC:</b> volumen extracelular
<b>HR:</b> <i>hazard ratio</i>	<b>VI:</b> ventrículo izquierdo
<b>IC:</b> insuficiencia cardiaca	
<b>IC 95 %:</b> intervalo de confianza al 95 %	
<b>ICA:</b> insuficiencia cardiaca aguda	
<b>ICC:</b> insuficiencia cardiaca crónica	

## EVIDENCIA CIENTÍFICA CON iSGLT2

<b>1.1.</b>	¿Por qué reducen las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca los iSGLT2?....	<b>10</b>
<b>1.2.</b>	¿Se puede emplear cualquier iSGLT2 en el paciente con insuficiencia cardiaca?	<b>12</b>
<b>1.3.</b>	¿Se pueden usar iSGLT2 en todos los rangos de fracción de eyección? .....	<b>14</b>
<b>1.4.</b>	¿Se deben usar los iSGLT2 en pacientes con disfunción ventricular asintomática (NYHA I)?.....	<b>16</b>
<b>1.5.</b>	¿Son útiles los iSGLT2 en los pacientes con clase funcional NYHA IV y/o insuficiencia cardiaca avanzada? .....	<b>18</b>
<b>1.6.</b>	¿Tienen algún efecto los iSGLT2 sobre la muerte súbita y/o las arritmias ventriculares? .....	<b>20</b>
<b>1.7.</b>	¿Los iSGLT2 mejoran la función sistólica del ventrículo izquierdo?.....	<b>22</b>
<b>1.8.</b>	¿Puede modificar el tratamiento con iSGLT2 la indicación de DAI y/o resincronizador cardiaco? .....	<b>24</b>
<b>1.9.</b>	¿Qué efecto se debe esperar sobre los péptidos natriuréticos al iniciar un iSGLT2?.....	<b>25</b>
<b>1.10.</b>	¿Tienen algún papel los iSGLT2 en la insuficiencia cardiaca aguda? .....	<b>27</b>
<b>1.11.</b>	¿Se pueden usar los iSGLT2 en el tratamiento de la congestión en pacientes con resistencia a diuréticos?.....	<b>29</b>
<b>1.12.</b>	¿Se pueden utilizar iSGLT2 en pacientes con insuficiencia cardiaca tras un síndrome coronario agudo? .....	<b>31</b>
<b>1.13.</b>	¿Se pueden emplear iSGLT2 en diabéticos tipo 1 para tratar la insuficiencia cardiaca? .....	<b>33</b>
<b>1.14.</b>	¿Se pueden usar de forma conjunta los iSGLT2 y los ARM? .....	<b>35</b>
<b>1.15.</b>	¿Producen los iSGLT2 un aumento del hematocrito? ¿Se pueden usar iSGLT2 en pacientes con poliglobulia?.....	<b>37</b>
<b>1.16.</b>	¿Qué cambios se pueden esperar en el ácido úrico al administrar un iSGLT2?.	<b>39</b>
<b>1.17.</b>	¿Se mantienen los beneficios de los iSGLT2 en pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca? .....	<b>40</b>
<b>1.18.</b>	¿Se pueden utilizar iSGLT2 en pacientes con miocardiopatía hipertrófica?.....	<b>41</b>
<b>1.19.</b>	¿Se pueden usar iSGLT2 en pacientes con cardiopatías congénitas?.....	<b>42</b>
<b>1.20.</b>	¿Qué hacer con el iSGLT2 si el paciente recupera la FEVI? .....	<b>45</b>

## 1.1. ¿Por qué reducen las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca los iSGLT2?

*Dra. Belén García Magallón*

Los iSGLT2 producen un conjunto de efectos que median en su beneficio cardiovascular, contribuyendo a la disminución de las hospitalizaciones por IC en pacientes diabéticos y no diabéticos:

### ◆ **Efectos sobre la función renal:**

- Aumento de la diuresis osmótica, natriuresis y glucosuria.
- Vasoconstricción arteriolar aferente selectiva, con disminución de la presión glomerular y de la proteinuria, disminuyendo la hiperfiltración y frenando el proceso deletéreo que produce esta.
- Aumento de la eritropoyesis. Este efecto no solo se debe a la hemoconcentración derivada de su efecto diurético, sino también al efecto sobre la corteza renal que consigue la regresión de los miofibroblastos a fibroblastos con capacidad para la producción de eritropoyetina, aumentando la hemoglobina y el hematocrito.

### ◆ **Efectos metabólicos:**

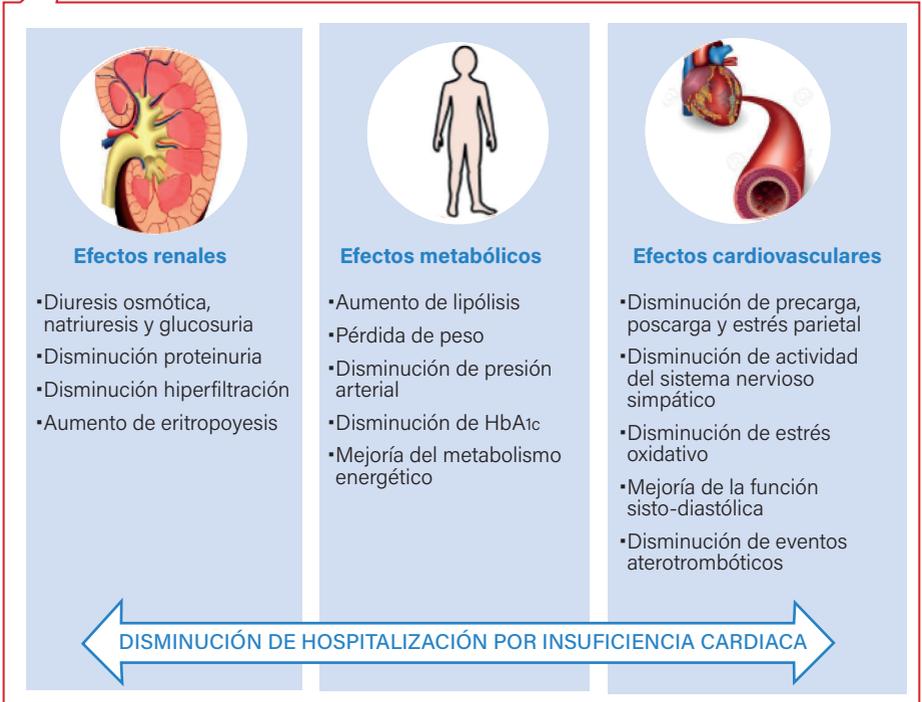
- Se produce un metabolismo hipercatabólico favoreciendo la lipólisis y cetosis, mejorando la función mitocondrial y el metabolismo aeróbico, la autofagia y la renovación de las organelas celulares.
- Disminuyen entre el 0,5 %-1 % la hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>) en los pacientes diabéticos, a través de sus efectos glucosúricos.
- Reducen el peso corporal entre 2 y 3 kg.

### ◆ **Efectos hemodinámicos:**

- Disminución de la presión arterial sistólica (PAS) entre 3,4–5,4 mmHg y diastólica entre 1,5–2,2 mmHg, al promover la diuresis osmótica y por el efecto modulador con inhibición de la hiperactivación del sistema nervioso simpático.
- Reducción de la precarga y la poscarga, con mejoría de función sistodiastólica, disminución del estrés parietal y, con ello, del engrosamiento parietal del ventrículo izquierdo.

- Mejoría de la función endotelial: disminución de citocinas y consiguientemente de la inflamación, así como de la rigidez arterial y de los eventos aterotrombóticos.

### Resumen de efectos de los iSGLT2 por los que disminuyen las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca



Por tanto, la disminución de hospitalizaciones en los pacientes que toman iSGLT2 se debe seguramente al conjunto de sus acciones sobre el síndrome metabólico, su acción nefroprotectora, la mejoría de condiciones hemodinámicas y disminución de eventos aterotrombóticos.

## 1.2. ¿Se puede emplear cualquier iSGLT2 en el paciente con insuficiencia cardiaca?

*Dra. Laura Peña Conde*

Los estudios iniciales que se realizaron con iSGLT2 en pacientes diabéticos con factores de riesgo cardiovascular y/o enfermedad cardiovascular establecida ya demostraron una reducción de las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, pero en dichos estudios tan solo había una pequeña proporción de pacientes con historia previa de IC.

El primer estudio realmente diseñado para demostrar el beneficio de los iSGLT2 en pacientes con ICfEr (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI]  $\leq 40$  %) fue el ensayo DAPA-HF con dapagliflozina. Este estudio demostró una reducción del riesgo de empeoramiento de IC o mortalidad de causas cardiovasculares con el uso de dicho fármaco, independientemente de la presencia o no de diabetes. Así mismo, dapagliflozina mostró una reducción significativa de los componentes individuales del objetivo combinado, con un 30 % de reducción del riesgo de experimentar un primer episodio de empeoramiento de IC y un 18 % de descenso en la mortalidad cardiovascular.

En el EMPEROR-Reduced empagliflozina redujo de forma significativa el objetivo combinado de hospitalización por IC o mortalidad cardiovascular en pacientes con o sin diabetes con una reducción del riesgo relativo del 25 %. Asimismo, la caída anual de filtrado glomerular estimado fue significativamente más lenta en el grupo de empagliflozina que en el de placebo (1,73 ml/min/año).

Posteriormente, un metaanálisis del DAPA-HF y el EMPEROR-Reduced mostró que los efectos de dapagliflozina y empagliflozina en la hospitalización por IC fueron consistentes, con reducción de la mortalidad cardiovascular y por todas las causas, y mejoría de los objetivos renales en estos pacientes.

Por otra parte, sotagliflozina, un inhibidor combinado de SGLT-1 y 2 no comercializado en España, se ha estudiado en pacientes diabéticos que han sido recientemente hospitalizados por IC en el estudio SOLOIST-WHF, mostrando una reducción de la mortalidad cardiovascular y de la rehospitalización por IC.

Por todo ello, en las guías de la *European Society of Cardiology* (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la IC se recomienda, con un nivel de evidencia IA, el uso de dapagliflozina o empagliflozina añadido al tratamiento médico óptimo con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)/inhibidor de la neprilisina y del receptor de angiotensina (INRA), betabloqueante y antagonista del receptor mineralocorticoide (ARM) en pacientes con ICfEr, independientemente de tener o

## Tratamiento farmacológico con iSGLT2 indicado en pacientes con ICFeR (NYHA clase II-IV) según las guías de la ESC

Recomendación	Clase	Nivel
Se recomienda dapagliflozina o empagliflozina para pacientes con ICFeR para reducir el riesgo de hospitalización por IC y la mortalidad	I	A
Se recomiendan los iSGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina y sotagliflozina) en pacientes con DM tipo 2 e ICFeR para reducir hospitalizaciones por IC y mortalidad cardiovascular	I	A

no diabetes. En pacientes diabéticos, además de dapagliflozina y empagliflozina, también se recomienda con el mismo nivel de evidencia el uso de sotagliflozina.

En cuanto a la IC con fracción de eyección preservada, tenemos los resultados obtenidos por empagliflozina en el estudio EMPEROR-Preserved, donde se incluían pacientes con FEVI >40 %, con una reducción del riesgo relativo de hospitalización o muerte cardiovascular de un 21 %, y del total de hospitalizaciones por IC de un 27 %. La indicación en IC con FEVI preservada no se recoge aún en las guías europeas de IC, ya que la publicación del estudio fue prácticamente simultánea a la de las propias guías.

Zannad F, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396:819–29.

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

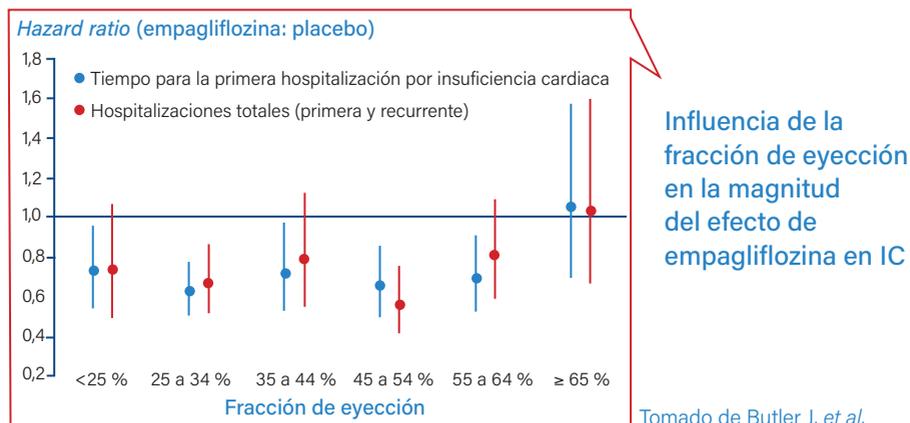
### 1.3. ¿Se pueden usar iSGLT2 en todos los rangos de fracción de eyección?

*Dr. Ángel Manuel Inieta Manjavacas*

La utilidad de los iSGLT2 en ICFeR (FEVI  $\leq 40$  %), con o sin diabetes, quedó claramente establecida para dapagliflozina y empagliflozina tras la publicación de los estudios DAPA-HF y EMPEROR-Reduced respectivamente, recogiendo esta indicación en las guías europeas de práctica clínica de 2021.

El estudio EMPEROR-Preserved con empagliflozina consiguió demostrar por primera vez que un tratamiento farmacológico reducía la aparición del objetivo combinado de mortalidad cardiovascular o ingreso por IC en pacientes con FEVI preservada ( $>40$  %). Un análisis de subgrupos preespecificado, comparando pacientes con FEVI  $<50$  %, entre  $50$  % y  $<60$  % y  $\geq 60$  %, mostró que el beneficio de empagliflozina se mantenía en todos ellos (*hazard ratio* [HR] 0,71 [0,57–0,88], 0,80 [0,64–0,99] y 0,87 [0,69–1,10], respectivamente).

Posteriormente, Butler *J et al.* publicaron un trabajo que reunía a todos los pacientes del EMPEROR-Reduced y EMPEROR-Preserved, agrupándolos en rangos de FEVI:  $<25$  % ( $n = 999$ ),  $25$ – $34$  % ( $n = 2230$ ),  $35$ – $44$  % ( $n = 1272$ ),  $45$ – $54$  % ( $n = 2260$ ),  $55$ – $64$  % ( $n = 2092$ ) y  $\geq 65$  % ( $n = 865$ ). El riesgo de muerte cardiovascular o ingreso por IC era progresivamente más bajo a medida que la FEVI era mayor. Empagliflozina reducía la aparición de este objetivo primario fundamentalmente por la disminución de las hospitalizaciones por IC. Estos ingresos por IC se redujeron de forma similar en todos los subgrupos (entre un  $25$ – $30$  %), excepto en los pacientes con FEVI  $\geq 65$  %, donde el beneficio se veía atenuado.



Por otra parte, existen ya ensayos clínicos que muestran la eficacia de los iSGLT2 en IC aguda independientemente de la fracción de eyección: SOLOIST-WHF con sotagliflozina\* (únicamente en pacientes con diabetes) y EMPULSE con empagliflozina.

En el momento actual sabemos que empagliflozina es beneficiosa en todos los rangos de fracción de eyección. La futura publicación del estudio DELIVER nos confirmará si dapagliflozina es útil en los pacientes con IC y fracción de eyección preservada, y aportará información adicional sobre los pacientes que están en los rangos superiores de FEVI.

\* Sotagliflozina no está comercializada en España.

[Anker SD](#), et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385:1451–61.

[Butler J](#), et al. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J.* 2021 Dec 8;ehab798.

## 1.4. ¿Se deben usar los iSGLT2 en pacientes con disfunción ventricular asintomática (NYHA I)?

*Dr. Diego Iglesias del Valle*

Los iSGLT2 dapagliflozina y empagliflozina están recomendados en pacientes sintomáticos (NYHA II-IV) con ICFeR. Sin embargo, la evidencia en pacientes asintomáticos (NYHA I) con disfunción ventricular es muy limitada.

No debemos olvidar que muchos pacientes con IC tienden a minimizar los síntomas o limitan su actividad para evitar que estos aparezcan. Por tanto, el primer paso debe ser asegurarnos de que el paciente está verdaderamente asintomático. Podemos necesitar una prueba de esfuerzo para tener una evaluación objetiva de la capacidad funcional. Después deberíamos buscar otras posibles indicaciones para el tratamiento con iSGLT2.

En base a los resultados de los ensayos clínicos EMPA-REG OUTCOME y DECLARE-TIMI 58, empagliflozina y dapagliflozina se evaluaron en pacientes diabéticos tipo 2 con riesgo de eventos cardiovasculares. En ambos estudios se incluyó un porcentaje bajo de pacientes con IC, en torno a un 10 %, y no se diferenció por fracción de eyección, pero no hay motivo para pensar que en los pacientes diabéticos con fracción de eyección deprimida no se mantenga el beneficio. En cuanto a los pacientes con enfermedad renal crónica, tanto el estudio DAPA-CKD con dapagliflozina (en pacientes con FG  $>25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y macroalbuminuria) como el estudio CREDENCE con canagliflozina (en pacientes con FG  $>30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> con DM tipo 2 y macroalbuminuria) mostraron beneficios cardio-renales en pacientes con enfermedad renal tratados con iSGLT2. Se encuentra en marcha el estudio EMPA KIDNEY con empagliflozina en pacientes con FG  $>20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> con y sin albuminuria.

Fuera de estos grupos de pacientes no hay evidencia de un beneficio pronóstico. Un argumento a favor sería utilizarlos para mejorar el remodelado del ventrículo izquierdo, pero en este aspecto los resultados son poco consistentes. En el estudio EMPA-TROPISM, que incluyó 84 pacientes no diabéticos con ICFeR, empagliflozina se asoció a una mejoría en los volúmenes, masa y fracción de eyección de ventrículo izquierdo. Sin embargo, en el estudio REFORM, en el que se incluyeron 56 pacientes diabéticos con ICFeR, dapagliflozina no tuvo efecto sobre el volumen telesistólico del ventrículo izquierdo ni ningún otro parámetro de reducida.

Por tanto, no se deben usar iSGLT2 en pacientes asintomáticos con fracción de eyección reducida de forma generalizada, pero sí debemos hacer una búsqueda activa de su indicación, ya sea desenmascarando síntomas o porque el paciente tenga otro motivo para recibirlos: diabetes o enfermedad renal.

**Santos-Gallego CG**, et al. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:243–55.

**Singh JSS**, et al. Dapagliflozin Versus Placebo on Left Ventricular Remodeling in Patients With Diabetes and Heart Failure: The REFORM Trial. *Diabetes Care* 2020;43:1356–9.

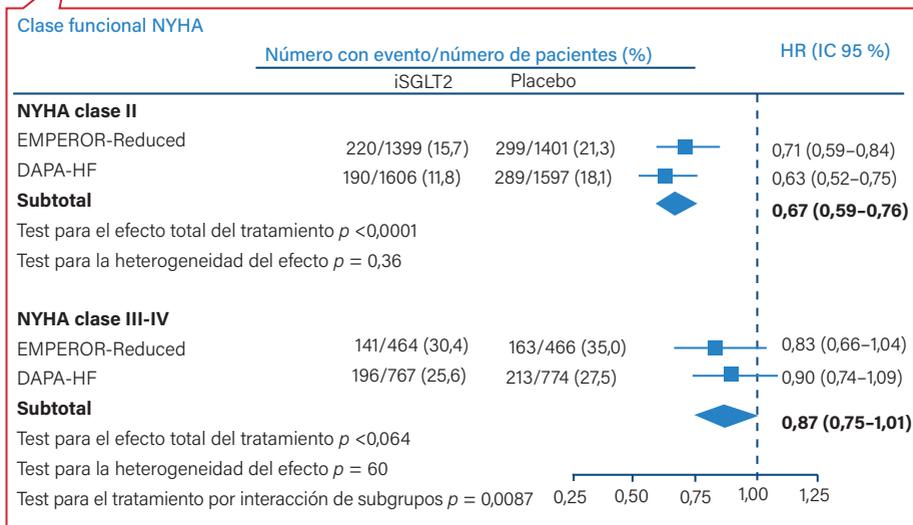
## 1.5. ¿Son útiles los iSGLT2 en pacientes con clase funcional NYHA IV y/o insuficiencia cardiaca avanzada?

*Dr. Josebe Goirigolzarri Artaza*

Los iSGLT2 han demostrado ser útiles en un gran porcentaje de pacientes con insuficiencia cardiaca. Sin embargo, su utilidad en pacientes con IC avanzada o clase funcional (CF) IV está poco estudiada. Los principales estudios de iSGLT2 en IC incluyen un grupo muy minoritario de pacientes con estas características. Así, el porcentaje de pacientes en NYHA IV fue del 0,5 % en EMPEROR-Reduced, del 0,3 % en EMPEROR-Preserved y del 0,8 % en DAPA-HF, y no existe en la literatura un análisis en pacientes con criterios de IC avanzada.

En cambio, sí existen publicaciones que arrojan algo de luz sobre la evolución de los pacientes más sintomáticos. Un reciente metaanálisis analiza los efectos de los iSGLT2 en CF II respecto a CF III-IV. En él se abre la posibilidad de que el efecto de los iSGLT2 en CF III/IV, aunque significativo, pueda estar atenuado. Sin embargo, la CF es una variable subjetiva y es frecuente que los pacientes en CF II y III (la gran mayoría) se solapen a menudo en síntomas y tolerabilidad al esfuerzo. Por ello, estos resultados deben ser interpretados con cautela.

### Efecto de los iSGLT2 en NYHA II respecto a NYHA III/IV



Tomado de Zannad F, et al.

El KCCQ (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*) es un cuestionario validado para analizar los síntomas y calidad de vida en IC, y es una herramienta alternativa para analizar el efecto en pacientes más sintomáticos (valores más bajos indican pacientes en peor situación funcional). Se han analizado los resultados de los iSGLT2 en este aspecto y se ha demostrado que dicho fármaco disminuyó la mortalidad cardiovascular y/o empeoramiento por IC, y que produjo una mejoría sintomática medida a través del KCCQ, todo ello independientemente de su valor basal.

De esta forma, se puede concluir que la evidencia científica hasta la fecha en pacientes con CF IV o IC avanzada es muy limitada, por lo que sacar conclusiones al respecto es difícil. Sin embargo, en pacientes más sintomáticos medidos con el KCCQ sí parece existir beneficio clínico en cuanto a mortalidad e ingresos por IC y en calidad de vida. Comparados con otros fármacos para ICFer, la tolerabilidad de los iSGLT2 es, por lo general, muy buena, con nulo efecto cronotrópico y escaso efecto hipotensor. Por ello, y pese a no contar con evidencia robusta, parece razonable su inicio con cautela en pacientes más sintomáticos mientras estén hemodinámicamente estables, ya que ofrecerían un potencial beneficio pronóstico.

Zannad F, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020;396:819–29.

Kosiborod MN, et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Circulation* 2020;141:90–9.

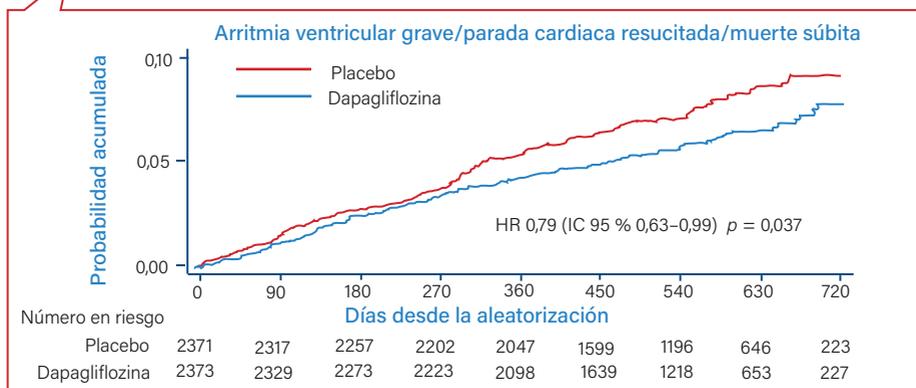
## 1.6. ¿Tienen algún efecto los iSGLT2 sobre la muerte súbita y/o las arritmias ventriculares?

*Dra. Rosalía Cadenas Chamorro*

Existe un número reducido de estudios al respecto, y ninguno dirigido expresamente a responder a esta pregunta. Fundamentalmente, disponemos de dos grandes metaanálisis retrospectivos, del subanálisis del DAPA-HF en muerte súbita, de ensayos clínicos de comparación de cohortes retrospectivas, ensayos clínicos con variables indirectas y experimentación en animales.

Respecto al análisis *post hoc* del DAPA-HF, la conclusión fue que el riesgo de cualquier arritmia ventricular (AV), parada cardíaca o muerte súbita disminuyó un 21 % cuando se añadió dapagliflozina al resto de fármacos indicados en el tratamiento de la ICFeR.

### Curvas de Kaplan-Meier para el objetivo combinado de arritmia ventricular, parada cardíaca resucitada o muerte súbita en pacientes tratados con dapagliflozina frente a placebo



Tomado de Curtain JP, et al. Eur Heart J. 2021;42(36):3727-38.

Respecto al primero de los metaanálisis, el resultado fue que el tratamiento con iSGLT2 se asoció con una reducción significativa en la incidencia de muerte súbita cardíaca frente a los grupos control (*odds ratio* [OR] 0,72; intervalo de confianza al 95 % [IC 95 %] 0,54-0,97;  $p = 0,03$ ). Sin embargo, no hubo diferencias en la incidencia de AV ni de parada cardíaca. Al analizar el tipo de iSGLT2 solo se encontraron diferencias significativas con dapagliflozina.

En el segundo metaanálisis los iSGLT2 se asociaron con menor riesgo de AV (riesgo relativo [RR] 0,73; IC 95 % 0,53-0,99) en comparación con placebo, mientras que

la reducción del riesgo de muerte súbita no alcanzó diferencias estadísticamente significativas (RR 0,83; IC 95 % 0,61–1,14). No hubo diferencias en el efecto de estos fármacos en los distintos subgrupos analizados, incluyendo el tipo de iSGLT2.

Por otro lado, en el análisis retrospectivo de una base de datos taiwanesa, los pacientes que recibieron iSGLT2 tuvieron una reducción del 17 % en la aparición de arritmias *de novo*, incluyendo AV, fibrilación auricular (FA) y arritmias supra-ventriculares. No obstante, todos estos estudios tienen la gran limitación de su carácter retrospectivo. Además, las AV fueron identificadas evaluando los eventos adversos graves reportados por los investigadores y no por una monitorización sistemática, el número de eventos fue bajo y en la mayoría de los estudios no se recogieron los fármacos antiarrítmicos empleados.

Existen diferentes mecanismos propuestos para explicar el posible efecto «antiarrítmico» de los iSGLT2:

1. Mejoría del remodelado ventricular. Esto estaría apoyado por el hecho de que el beneficio en AV y muerte súbita se observó a partir de los 9 meses de tratamiento en el subanálisis de DAPA-HF.
2. Efecto favorable en la precarga y la poscarga ventricular.
3. Mejoría de la actividad del sistema nervioso autónomo (ensayo clínico EMBODY).
4. Ausencia de prolongación del intervalo QT en sujetos sanos.
5. Inhibición de la corriente del canal de sodio cardiaco, e inhibición más dudosa del intercambiador sodio/hidrogeniones.
6. Reducción del tejido adiposo epicárdico, la fibrosis, la hipertrofia ventricular y el estrés parietal miocárdico (reflejado también por la disminución del péptido natriurético tipo B N-terminal [NT-proBNP]).

En conclusión, la evidencia científica disponible parece indicar que los iSGLT2 reducen el riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita. No obstante, debido al diseño de los estudios comentados, no pueden extraerse conclusiones definitivas, y se necesitan ensayos clínicos prospectivos en los que dichos eventos sean el objetivo primario preespecificado.

Li HL, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and cardiac arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20:100.

Fernandes GC, et al. Association of SGLT2 inhibitors with arrhythmias and sudden cardiac death in patients with type 2 diabetes or heart failure: A meta-analysis of 34 randomized controlled trials. *Heart Rhythm.* 2021;18:1098–105.

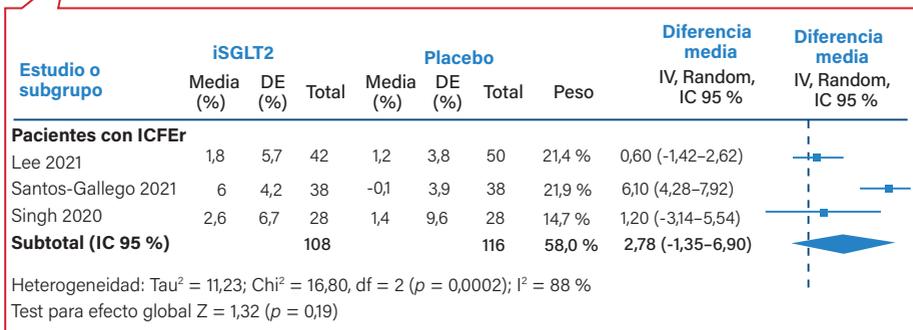
## 1.7. ¿Los iSGLT2 mejoran la función sistólica del ventrículo izquierdo?

*Dr. Adolfo Villa Arranz*

En pacientes con disfunción ventricular izquierda, el remodelado reverso inducido por distintas terapias, tanto farmacológicas como uso de dispositivos, se ha asociado a una mejoría del pronóstico a largo plazo. La reciente incorporación de los iSGLT2 al abanico de terapias con beneficio pronóstico en ICFeR ha llevado a distintos grupos de investigadores a realizar ensayos clínicos aleatorizados dirigidos a evaluar el impacto de estos fármacos sobre el remodelado ventricular izquierdo. Recientemente se ha publicado un metaanálisis de estos, en el que se demuestra que el uso de iSGLT2 produce un beneficio modesto, asociándose a una disminución de la masa ventricular, y una tendencia a una reducción del volumen telesistólico ventricular izquierdo, aunque sin cambios significativos en otros parámetros, incluyendo el volumen telediastólico y la FEVI.

Centrándonos en los 3 estudios publicados hasta el momento que han utilizado resonancia magnética como técnica de imagen y han incluido únicamente pacientes con disfunción ventricular izquierda, no puede concluirse que los iSGLT2 mejoren la función ventricular izquierda evaluada mediante la medición de la FEVI, aunque se vislumbra un modesto efecto sobre el remodelado ventricular en todos los parámetros analizados.

### Cambios en la FEVI medida con resonancia magnética cardiaca en ensayos clínicos aleatorizados comparando el uso de iSGLT2 frente a placebo en pacientes con ICFeR



Tomado de Dhingra NK, *et al.*

Sin embargo, es necesario puntualizar las limitaciones del metaanálisis mencionado. Como puntos en común de los ensayos incluidos están:

1. Su pequeño tamaño muestral, que limita la potencia para detectar cambios significativos.
2. La heterogeneidad en el tipo de paciente incluido (grado de disfunción y dilatación ventricular izquierda basal, estatus diabético, duración del tratamiento), que podría explicar resultados tan variados, incluyendo el más positivo del estudio EMPA-TROPISM con más de un 6 % de mejoría de FEVI comparado con placebo, frente a otros no significativos.
3. La duración variable del tratamiento con iSGLT2 en dichos estudios (entre 3 meses y 1 año).

En estos momentos se están llevando a cabo nuevos estudios aleatorizados para evaluar la evolución del remodelado con el uso de estos fármacos en distintos contextos como la ICFE, el infarto agudo de miocardio o la insuficiencia mitral funcional, y en un futuro próximo podremos contestar de un modo más definitivo a la pregunta planteada.

**Kramer DG**, et al. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analytic approach. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:392–406.

**Dhingra NK**, et al. SGLT2 inhibitors and cardiac remodelling: a systematic review and meta-analysis of randomized cardiac magnetic resonance imaging trials. *ESC Heart Fail.* 2021;8:4693–700.

**Santos-Gallego CG**, et al. Randomized trial of empagliflozin in nondiabetic patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:243–55.

## 1.8. ¿Puede modificar el tratamiento con iSGLT2 la indicación de DAI y/o resincronizador cardiaco?

*Dr. Adolfo Villa Arranz*

En la actualidad, la indicación de implante de un desfibrilador automático implantable (DAI) en prevención primaria de muerte súbita en pacientes con ICFEr se basa en la persistencia de disfunción ventricular severa y síntomas –clase funcional II-III de la NYHA– pese a un tratamiento médico óptimo como mínimo durante 3 meses. Según reflejan las últimas guías europeas de IC, este tratamiento médico óptimo incluye la cuádruple terapia con betabloqueantes, inhibidores de la neprilisina-antagonistas del receptor de la angiotensina-II, antagonistas del receptor mineralocorticoide e iSGLT2.

Un trabajo de Shen L *et al.* objetivó una reducción del 44 % de la mortalidad súbita a lo largo de los ensayos pivotaes realizados en el periodo 1995–2014. Adicionalmente, un análisis *post hoc* del ensayo clínico DAPA-HF ha demostrado que dapagliflozina reduce el riesgo de muerte súbita, parada cardiaca recuperada o arritmia ventricular maligna en un 21 %, beneficios que se suman a los producidos por el resto de los fármacos mencionados. Un reciente metaanálisis de ensayos aleatorizados en distintos contextos (diabetes, ICFEr, enfermedad renal) mostró un menor riesgo arritmico asociado al uso de iSGLT2. Múltiples estudios preclínicos relacionan el efecto antiarritmico con sus propiedades pleiotrópicas, incluyendo el impacto sobre el remodelado y precarga, la reducción de la actividad simpática, disminución de la fibrosis y apoptosis cardiaca, reducción del riesgo de diselectrolitemias, y la modulación de la homeostasis del sodio a través de otros canales iónicos de membrana en los cardiomiocitos, evitando de forma indirecta una sobrecarga de calcio citosólica.

Incluso obviando el posible beneficio sobre el remodelado inducido por los iSGLT2 (aspecto que se trata en la pregunta previa), su impacto sobre el riesgo arritmico y la calidad de vida hacen imprescindible su incorporación al tratamiento del paciente con ICFEr antes de tomar la decisión de implantar un DAI. Este beneficio tiene relevancia igualmente a la hora de indicar la terapia de resincronización, que incluye en el algoritmo, además de la FEVI y los síntomas, la presencia de bloqueo de rama.

En estos momentos se están llevando a cabo nuevos estudios aleatorizados para evaluar el impacto de los iSGLT2 sobre otros parámetros relacionados con el riesgo de muerte súbita, como la fibrosis miocárdica.

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

**Shen L**, et al. Declining Risk of Sudden Death in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2017;377:41–51.

## 1.9. ¿Qué efecto se debe esperar sobre los péptidos natriuréticos al iniciar un iSGLT2?

*Dr. Jorge Vázquez López-Ibor*

El efecto diurético de los iSGLT2 se debe no tanto a su capacidad natriurética, sino principalmente a su acción como diuréticos osmóticos glucosúricos. A pesar de este efecto, y aunque la capacidad de estos fármacos para producir un descenso de la volemia ha quedado ampliamente demostrada, su correlación con el descenso de péptidos natriuréticos es modesta y menos consistente.

En los estudios iniciales en pacientes con diabetes tipo 2 y alto riesgo cardiovascular, los iSGLT2 demostraron su capacidad para prevenir el aumento de estos péptidos. En los estudios posteriores realizados ya en pacientes con insuficiencia cardíaca, se observó un efecto que combinaba una reducción leve de los niveles de estos péptidos junto a una prevención de su incremento.

En el estudio DEFINE-HF, diseñado para valorar el papel de dapagliflozina sobre los péptidos natriuréticos, los pacientes que recibieron el fármaco no mostraron reducción del NT-proBNP medio a las 6 y 12 semanas, pero se encontró que una mayor proporción de pacientes tuvieron una reducción mayor al 20 % a las 12 semanas, sugiriendo la existencia de un grupo de pacientes «más respondedores».

Posteriormente, en los grandes estudios pivotaes en FEVI reducida, la disminución de péptidos ha sido discreta, en contraste con la magnitud de su beneficio clínico. En el estudio DAPA-HF los pacientes que recibieron dapagliflozina mostraron una reducción del NT-proBNP de 303 pg/ml frente a placebo, mientras que en el EMPEROR-Reduced la disminución del NT-proBNP con empagliflozina fue únicamente de 103 pg/ml frente al grupo control.

En los pacientes con FEVI preservada el efecto parece ser incluso menor. Así, en el estudio EMPEROR-Preserved, que incluyó pacientes con FEVI >40 %, los tratados con empagliflozina mostraron una reducción del NT-proBNP de 29 pg/ml frente a la reducción de 9 pg/ml del grupo control.

En pacientes con IC aguda el estudio EMPA-RESPONSE-AHF objetivó que, a pesar de que la respuesta diurética fue mayor a los 4 días con empagliflozina (3,5 l de diferencia), no se produjo un descenso de NT-proBNP en este periodo, si bien este fármaco logró una reducción del combinado de empeoramiento de IC, rehospitalización por IC o mortalidad a los 60 días.

## Efecto sobre los niveles de péptidos natriuréticos en los ensayos clínicos con iSGLT2

Estudio	Población incluida	iSGLT2 empleado	Efecto sobre péptidos natriuréticos
DEFINE-HF, 2019	263 pacientes FEVI reducida	Dapagliflozina	No reducción media a las 12 semanas. Más pacientes con reducción >20 %
DAPA-HF, 2020	4744 pacientes FEVI reducida	Dapagliflozina	Reducción de 303 pg/ml a los 8 meses
EMPEROR-Reduced, 2020	3730 pacientes FEVI reducida	Empagliflozina	Reducción de 103 pg/ml a las 52 semanas
EMPEROR-Preserved, 2021	5988 pacientes FEVI preservada (>40 %)	Empagliflozina	Reducción de 20 pg/ml a las 52 semanas
EMPA-RESPONSE-AHF, 2020	80 pacientes IC aguda, FEVI media 36 %	Empagliflozina	Sin diferencias a los 4 días

Adaptado de Ibrahim NE, *et al.*

En resumen, al iniciar un iSGLT2 debemos esperar un descenso leve de los péptidos natriuréticos, que no es paralelo a su efecto diurético precoz y que no parece relacionarse con la magnitud de su beneficio clínico. Todo ello nos sugiere la existencia de otros mecanismos adicionales que expliquen los beneficios de este grupo de fármacos más allá de los relacionados con esta modesta influencia sobre los péptidos natriuréticos.

Nassif ME, *et al.* Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation* 2019;140:1463–76.

Ibrahim NE, Januzzi JL. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors and Insights from Biomarker Measurement in Heart Failure Patients. *Clin Chem.* 2021;67:79–86.

## 1.10. ¿Tienen algún papel los iSGLT2 en la insuficiencia cardiaca aguda?

*Dra. Sandra O. Rosillo Rodríguez*

La insuficiencia cardiaca aguda (ICA) es una de las principales causas de hospitalización a nivel mundial, y el riesgo de rehospitalización y muerte en los primeros 3–6 meses tras un ingreso hospitalario es muy alto (20–30 %). De la evidencia obtenida en pacientes con IC crónica, sabemos que los beneficios de los iSGLT2 respecto a la reducción del riesgo de muerte u hospitalización aparecen pronto tras su inicio (a los 28 días para dapagliflozina y 12 para empagliflozina). Además, los estudios de vida real nos han enseñado que los fármacos para la IC que no se inician durante el ingreso tienen más del 75 % de probabilidad de no ser iniciados en el siguiente año.

A pesar de ello, sigue habiendo cierta reticencia a la introducción de iSGLT2 durante el ingreso, debido en parte a que es una fase en la que los pacientes requieren un aumento de dosis de diuréticos que puede favorecer trastornos iónicos, cambios en la función renal y en la volemia. Sin embargo, hoy en día contamos cada vez con más argumentos a favor del inicio de iSGLT2 durante la hospitalización por IC.

Es necesario, por tanto, un cambio en nuestra visión de la IC, una entidad que no se compone de fotogramas estáticos, sino que más bien representa un continuo.

### Argumentos a favor del inicio de iSGLT2 durante el ingreso hospitalario por ICA

Pregunta	Respuesta
¿Existe algún beneficio clínico demostrado respecto al uso de iSGLT2 en ICA?	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sotagliflozina, en el estudio SOLOIST-WHF, demostró una reducción del 33 % en el objetivo combinado de muerte cardiovascular o ingreso/visita a urgencias por IC en pacientes diabéticos con descompensación reciente de IC (FEVI reducida y preservada)</li> <li>El estudio EMPULSE ha demostrado que los pacientes con ICA tratados con empagliflozina tuvieron un 36 % más de probabilidad de obtener beneficio clínico que con placebo, independientemente de la función ventricular y presencia de diabetes tipo 2</li> </ul>
¿Cuándo los podría iniciar de forma segura?	<ul style="list-style-type: none"> <li>EMPA-RESPONSE-AHF, un estudio piloto con empagliflozina, mostró que su inicio en las primeras 24 horas es seguro</li> <li>En SOLOIST-WHF el tratamiento se inició antes del alta (49 %) o en una mediana de 2 días tras la misma (51 %)</li> <li>EMPULSE demostró seguridad en pacientes ingresados tras su estabilización, con inicio de empagliflozina entre las primeras 24 horas y 5 días de estancia</li> </ul>



►► *Continuación*

<p>¿Es seguro en el momento agudo su inicio junto con otros fármacos recomendados por guías que pueden afectar a la función renal e iones?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aunque existen datos con respecto a una reducción inicial del filtrado glomerular, este se estabiliza tras 15 días y algunos estudios sugieren incluso una mejoría en la tolerancia al resto de terapias a largo plazo (preserva la función renal y reduce la necesidad de terapia de sustitución renal)</li> <li>▪ El tratamiento con iSGLT2 no se ha asociado con la aparición de trastornos iónicos</li> </ul>
<p>¿Podrían tener los iSGLT2 efectos hemodinámicos perjudiciales?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Estos fármacos no tienen apenas repercusión sobre la tensión arterial y no existe un exceso de riesgo de hipotensión sintomática</li> <li>▪ En los principales estudios se consideraron elegibles pacientes con tensión sistólica tan baja como 95 mmHg</li> <li>▪ No existen datos en pacientes que requieren fármacos vasoactivos, por lo que se deben evitar en este escenario</li> </ul>
<p>¿Qué datos hay respecto a su seguridad metabólica?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No existe un exceso de riesgo de hipoglucemia ni de cetoacidosis diabética (el riesgo absoluto de cetoacidosis es &lt;0,2 % en los estudios con iSGLT2)</li> <li>▪ Aun así, es una práctica habitual suspender sulfonilureas y reducir un 20 % la dosis diaria de insulina en pacientes con HbA<sub>1c</sub> &lt;8,5 %</li> </ul>

**Damman K**, 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;22:713–22.

**Rao VN**, et al. In-Hospital Initiation of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78:2004–12.

## 1.11. ¿Se pueden usar los iSGLT2 en el tratamiento de la congestión en pacientes con resistencia a diuréticos?

*Dra. Adriana Rodríguez Chaverri*

La congestión en el seno de la insuficiencia cardiaca es el principal motivo de ingreso en los pacientes con descompensaciones. Uno de los pilares fisiopatológicos que median la congestión en la IC es la disregulación en la homeostasis del sodio y de los fluidos intravasculares. El éxito terapéutico en alcanzar una situación de euvolemia va a estar determinado por la respuesta diurética que seamos capaces de generar.

La resistencia diurética se define como una sensibilidad alterada a los diuréticos que da lugar a una disminución en la natriuresis y la respuesta diurética. Su fisiopatología es multifactorial, estando implicadas múltiples vías. Es por ello que una terapia escalonada orientada a producir un bloqueo secuencial de la nefrona se ha mostrado más efectiva que la terapia estándar con dosis altas de diuréticos del asa.

En este sentido, los iSGLT2 del túbulo proximal renal son fármacos que ejercen su acción a través de la inhibición de la reabsorción de glucosa, independientemente de la secreción de insulina, con una inhibición asociada de la reabsorción de sodio.

Los mecanismos fisiopatológicos que median la mejoría pronóstica en pacientes con ICFer no están aclarados, pero se postula que estén en gran parte relacionados con su efecto diurético: aumento de diuresis osmótica con pérdida principalmente de agua libre, así como descongestión a nivel del espacio intersticial con impacto mínimo en el volumen plasmático.

Actualmente, la evidencia sobre la utilidad de los iSGLT2 como fármacos diuréticos es limitada. A pesar de ello, en el documento de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el uso de diuréticos (2019) se apuntaba a su uso como tratamiento combinado en tercera línea. Es previsible que en los próximos años este grupo farmacológico se establezca como una herramienta adicional en el manejo de la congestión refractaria de pacientes con IC.

## Estudios sobre la utilidad de los iSGLT2 como diuréticos en IC

Estudio	Características	Fármaco	Resultados
EMPA-RESPONSE-AHF, 2020	Estudio aleatorizado 80 pacientes IC aguda, FEVI media 36 %	Empagliflozina 10 mg	Sin diferencias en respuesta diurética (cambio peso por 40 mg furosemida) Aumento diuresis en primeros 4 días
Griffin M, <i>et al.</i> 2020	Estudio observacional retrospectivo 31 pacientes IC aguda, FEVI media 40 %	Canagliflozina 100–300 mg, empagliflozina 10–25 mg	Incremento diuresis y pérdida de peso a los 3 días
Griffin M, <i>et al.</i> 2020	Estudio aleatorizado cruzado 20 pacientes IC crónica estable, FEVI media 43 %, diabetes tipo 2	Empagliflozina 10 mg	Incremento excreción fraccional de sodio, reducción volumen plasmático
RECEDE-CHF, 2020	Estudio aleatorizado cruzado 23 pacientes IC crónica estable, FEVI <50 %, diabetes tipo 2	Empagliflozina 25 mg	Incremento en la diuresis de 24 horas a los 3 días y 6 semanas
Ibrahim A, <i>et al.</i> 2020	Estudio aleatorizado 100 pacientes IC aguda, FEVI $\leq$ 40 %, diabetes	Dapagliflozina 10 mg	Incremento diuresis diaria, respuesta diurética y pérdida de peso durante el ingreso

Mullens W, *et al.* The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:137–55.

Hallow K, *et al.* Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:479–87.

Rubio-Gracia J, *et al.* Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol.* 2018;258:185–91.

## 1.12. ¿Se pueden utilizar iSGLT2 en pacientes con insuficiencia cardíaca tras un síndrome coronario agudo?

*Dr. Juan Caro Codón*

La enfermedad coronaria constituye una de las etiologías más prevalentes de la insuficiencia cardíaca en nuestro medio, no solo en el contexto de la cardiopatía isquémica estable sino también tras un síndrome coronario agudo. Así, más del 40 % de los pacientes incluidos en los estudios EMPEROR-Reduced y DAPA-HF tenían historia previa de infarto de miocardio, y el beneficio clínico de ambos fármacos fue de la misma magnitud en este subgrupo que en el global de la población del estudio. Es interesante además señalar que varios metaanálisis han mostrado una reducción de una magnitud importante en la incidencia de infarto agudo de miocardio en pacientes diabéticos tratados con iSGLT2.

Por otra parte, existen varios estudios en modelos animales que han mostrado que la administración relativamente precoz de estos fármacos tras un infarto de miocardio, aunque no es capaz de disminuir el tamaño de la lesión, sí que mejora el perfil del metabolismo miocárdico, y ello se relaciona con una mejor función sistólica y menor desarrollo de fibrosis cardíaca. Es probable que los cambios que inducen estos fármacos sobre diversas vías regulatorias y el consumo energético miocárdico se relacionen con un remodelado más favorable.

A día de hoy, únicamente ha sido publicado un ensayo clínico en humanos, con un tamaño muestral reducido, en el que se aleatorizó a pacientes diabéticos en los primeros días tras el evento a recibir empagliflozina 10 mg frente a placebo. Además de un perfil más favorable de actividad simpático/parasimpática (que era el objetivo principal del estudio), no se observaron efectos adversos derivados de su administración precoz.

En relación con lo anterior, hay varios ensayos clínicos en marcha con el objetivo de analizar si el uso precoz de iSGLT2 tras un síndrome coronario agudo puede mejorar el pronóstico, destacando dos trabajos con un tamaño muestral elevado y con objetivos clínicos relevantes (eventos graves cardiovasculares): el estudio DAPA-MI con dapagliflozina y el estudio EMPACT-MI con empagliflozina, cuyos resultados se conocerán entre 2025 y 2026.

## Ensayos clínicos con iSGLT2 tras síndrome coronario agudo

Nombre del estudio	Tamaño muestral	Objetivo primario	Finalización estimada
<b>Estudios con empagliflozina frente a placebo</b>			
EMPRESS-AMI	n = 100	Volumen telediastólico VI (ml, estimado por resonancia magnética)	Abril 2024
EMMY	n = 476	Diferencia en valores NT-proBNP tras 26 semanas	Abril 2022
EMPACT-MI	n = 5000	Mortalidad u hospitalización por IC a los 2 años	Marzo 2023
<b>Estudios con dapagliflozina frente a placebo</b>			
DAPA-MI	n = 6400	Mortalidad cardiovascular u hospitalización por IC a los 3 años	Septiembre 2023
NCT05050500	n = 200	Eventos cardiovasculares graves	Enero 2023
NCT04783870	n = 60	Diámetros telesistólico y telediastólico a los 6 meses	Diciembre 2024
DAPA-AMI	n = 188	Eventos cardiovasculares graves	Septiembre 2022
NCT05045274	n = 300	Mejoría en la fracción de eyección mediante ecografía	Septiembre 2022

Todos los fármacos con beneficio pronóstico en IC, incluyendo los propios iSGLT2, han mostrado un beneficio temprano derivado de su utilización. Además, estos fármacos no solo presentan un perfil de efectos adversos favorable, sino que pueden mejorar la tolerabilidad de otros grupos terapéuticos (por ejemplo, se han relacionado con menor hiperpotasemia en relación con los antialdosterónicos). Por todo ello, no se debería demorar su utilización en pacientes con un síndrome coronario agudo que tengan una indicación establecida y se encuentren estables clínicamente. Conforme obtengamos los resultados de los ensayos clínicos en marcha, dispondremos de más información específica sobre la población de pacientes con un evento coronario reciente.

**Santos-Gallego CG**, et al. Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in nondiabetic heart failure by enhancing myocardial energetics. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1931–44.

**Shimizu W**, et al. Effects of empagliflozin versus placebo on cardiac sympathetic activity in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus: the EMBODY trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19:148.d.

### 1.13. ¿Se pueden emplear iSGLT2 en diabéticos tipo 1 para tratar la insuficiencia cardiaca?

*Dr. Jesús Casado Cerrada*

En la DM tipo 1 la terapia intensiva con insulina es la primera línea de tratamiento. Los iSGLT2 son fármacos con un mecanismo de acción no insulínico, habiéndose cuestionado su potencial utilidad en estos pacientes.

Diversos estudios de prueba de concepto donde se ponía de manifiesto que los iSGLT2 tenían cierta eficacia en el control metabólico de la DM tipo 1 iniciaron la discusión sobre la efectividad de estos medicamentos y la necesidad de realizar estudios controlados con mayor nivel de evidencia.

El estudio DEPICT-1 fue el primer estudio de fase 3 que demostró que dapagliflozina, como tratamiento oral adjunto a la insulina, mejoraba el control glucémico e inducía pérdidas de peso en personas con DM tipo 1 mal controlada, con mínimos efectos sobre la cetonemia. Sin embargo, los resultados del DEPICT-2 mostraron cómo dapagliflozina en estos pacientes lograba descender un 0,5 % la HbA<sub>1c</sub> y reducir un 10 % la dosis de insulina, pero alrededor de 1 de cada 40 pacientes presentaron cetoacidosis durante los 6 meses de tratamiento.

Por su parte, la empagliflozina ha visto reflejada su utilidad en la DM tipo 1 con el programa EASE: «Empagliflozin as Adjunctive to inSulin thErapy in Type 1 Diabetes». Se trata de un programa que engloba dos ensayos de fase III (EASE-2 y EASE-3), cuyo objetivo fue evaluar la seguridad y eficacia de empagliflozina como terapia coadyuvante a insulina en pacientes con DM tipo 1. En ellos se analizaron las dos dosis estándar (25 mg y 10 mg) y la de 2,5 mg, buscando una reducción de riesgo de desarrollo de cetoacidosis diabética (CAD) e hipoglucemia. Se obtuvo una reducción media de la HbA<sub>1c</sub> frente a placebo de un 20 % independientemente de la dosis utilizada. También se redujo el peso y la presión arterial, así como la dosis de insulina diaria total en proporciones variables según la dosis. A nivel de seguridad, las infecciones genitales se produjeron con más frecuencia con empagliflozina. La CAD ocurrió más con empagliflozina 10 mg (4,3 %) y 25 mg (3,3 %), pero fue comparable entre empagliflozina 2,5 mg (0,8 %) y placebo (1,2 %). La hipoglucemia grave fue rara y la frecuencia fue similar entre empagliflozina y placebo.

Respecto a los iSGLT2 y la DM tipo 1, las autoridades regulatorias han tenido un posicionamiento variado. Inicialmente, en 2019, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) rechazó la aprobación de sotagliflozina (no comercializada en España) como tratamiento adyuvante a la insulina

para pacientes con DM tipo 1. La FDA no llegó a un consenso entre los riesgos y los beneficios del medicamento, principalmente la cetoacidosis diabética. Sin embargo, ese mismo año, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobó la dapagliflozina para pacientes con DM tipo 1 como complemento a la insulina en personas que presentaran un índice de masa corporal (IMC) de al menos 27 kg/m<sup>2</sup>. Finalmente, en 2021 la FDA ha retirado dicha indicación, basándose en el riesgo de desarrollo de cetoacidosis en este grupo de pacientes, que supera los potenciales beneficios.

Con todo lo anteriormente expuesto, en el momento actual no se puede recomendar el uso de iSGLT2 en pacientes con DM tipo 1. La presencia o ausencia de IC, como comorbilidad asociada a la DM tipo 1, no modifica esta situación. Sin embargo, hasta la fecha no se han realizado estudios específicamente diseñados para evaluar la eficacia y seguridad de los iSGLT2 en pacientes con DM tipo 1 e IC.

**Mathieu C**, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 Diabetes (the DEPICT-2 Study): 24-week results from a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2018;41:1938–46.

**Rosenstock J**, et al. Empagliflozin as Adjunctive to Insulin Therapy in Type 1 Diabetes: The EASE Trials. *Diabetes Care* 2018;41:2560–9.

## 1.14. ¿Se pueden usar de forma conjunta los iSGLT2 y los ARM?

Dr. Luis Alberto Martínez Marín

Los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides y los iSGLT2 son dos familias de fármacos que con mucha frecuencia se emplean de forma conjunta en los pacientes con insuficiencia cardiaca. A continuación, revisaremos la evidencia científica disponible en cuanto a este uso combinado tanto en el contexto de la ICFeR como con fracción de eyección preservada.

En el caso de la ICFeR, las guías europeas de práctica clínica actualmente recomiendan el uso simultáneo de ARM e iSGLT2 en todos aquellos pacientes que no presenten contraindicaciones para ello. Varios estudios avalan esta recomendación al sugerir que los beneficios de cada clase de fármacos son independientes y acumulativos. Shen *et al.* analizaron los resultados del estudio DAPA-HF (con dapagliflozina) en función de si los pacientes estaban o no tratados basalmente con ARM, y reportaron que no existían diferencias entre ambos subgrupos en cuanto a reducción del evento primario de muerte cardiovascular o empeoramiento de IC (HR 0,74 para ambos grupos, *p* de interacción 0,97). El análisis por subgrupos del estudio EMPEROR-Reduced arrojó resultados similares en el caso de empagliflozina (HR 0,76 para el grupo tratado con ARM y HR 0,75 para los no tratados con ARM, *p* de interacción 0,93). Por otro lado, en ambos estudios la tasa de eventos adversos, incluyendo la incidencia de deterioro en la función renal o de hiperpotasemia moderada-severa, también fue similar en los subgrupos con y sin tratamiento concomitante con ARM. Es decir, que el uso combinado de ARM e iSGLT2 en ICFeR no solo ha demostrado ser beneficioso, sino también seguro.

A nivel de práctica clínica es difícil hacer recomendaciones específicas en cuanto al orden en el que se deben iniciar el ARM y el iSGLT2 en un paciente con ICFeR no tratado. La tendencia actual parece ser iniciar ambos fármacos de forma simultánea o secuencial rápida, incluso en los pacientes hospitalizados, para obtener el beneficio pronóstico de ambos lo más precozmente posible. Esta combinación tiene la ventaja de que ambos fármacos raramente causan efectos adversos sintomáticos, que reducen la tensión arterial nada o mínimamente y que los iSGLT2 podrían disminuir el riesgo de hiperpotasemia que favorecen los ARM.

## Beneficios del uso conjunto de iSGLT2 y ARM en insuficiencia cardiaca

Efecto beneficioso acumulativo en cuanto a mortalidad y hospitalizaciones

Escasos efectos adversos graves al usarlos de forma combinada

Posible beneficio en el uso de iSGLT2 para disminuir el riesgo de hiperpotasemia asociado a los ARM

El escenario de la ICFEp es más complejo, puesto que se cuenta con menos evidencia en el uso combinado de ARM e iSGLT2. El recientemente publicado estudio EMPEROR-Preserved es el primer ensayo clínico en ICFEp con resultado positivo en su objetivo primario de mortalidad cardiovascular y hospitalización por IC. En el análisis por subgrupos este resultado positivo se observa tanto en los pacientes tratados con ARM al inicio del ensayo (HR 0,87; IC 95 % 0,71–1,06) como en los no tratados con ARM (HR 0,73; IC 95 % 0,62–0,87), con  $p$  de interacción 0,22. Hacen falta más estudios para valorar el verdadero efecto del uso combinado de ARM e iSGLT2 en la ICFEp.

**Zannad F**, Rossignol P. Mineralocorticoid Receptor Antagonists and SGLT2 Inhibitor Therapy: The Best of Both Worlds in HFrEF. *JACC Heart Fail.* 2021;9:265–7.

**Green SJ**, et al. Simultaneous or Rapid Sequence Initiation of Quadruple Medical Therapy for Heart Failure-Optimizing Therapy With the Need for Speed. *JAMA Cardiol.* 2021;6:743–4.

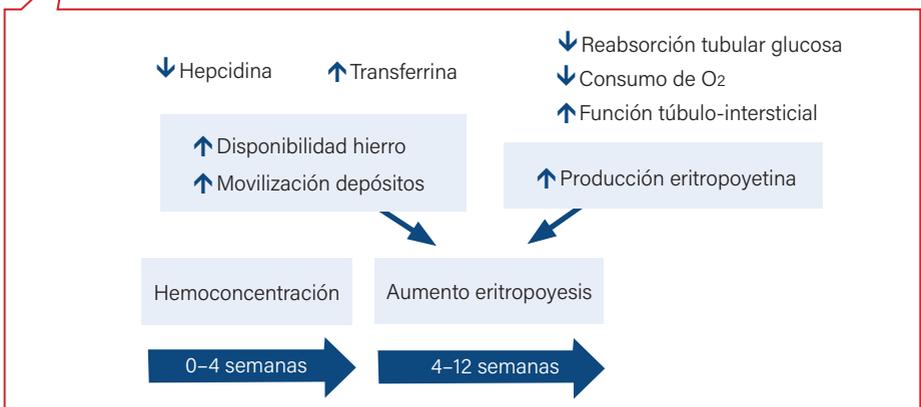
## 1.15. ¿Producen los iSGLT2 un aumento del hematocrito? ¿Se pueden usar iSGLT2 en pacientes con poliglobulia?

*Dr. Fernando Aguilar Rodríguez*

Se ha observado en todos los estudios realizados con glucosúricos un leve aumento del hematocrito, en torno al 2 % o 0,6 g/dl de hemoglobina. Dicho incremento aparece de manera precoz, desde las 4 semanas de tratamiento, se mantiene de manera prolongada en el tiempo y es homogéneo independientemente de los niveles iniciales de hematocrito, produciéndose tanto en pacientes con anemia al inicio como sin ella.

Se han descrito diferentes mecanismos que podrían explicarlo, y probablemente intervengan varios procesos de manera secuencial. Inicialmente aparece hemoconcentración por efecto diurético, que asocia aumento de albúmina plasmática y descenso de presión arterial sistólica. Sin embargo, con otros diuréticos este aumento desaparece con el tiempo, por lo que el hecho de que aquí sea persistente nos indica que también hay una mejora de la eritropoyesis. Por un lado, se ha observado un descenso de la hepcidina y un aumento de la transferrina, lo que mejora la biodisponibilidad, transporte y utilización del hierro. Por otro, al bloquearse la bomba de reabsorción de glucosa y sodio en el túbulo proximal, se produce una reducción del consumo de energía en la nefrona, lo que mejora la oxigenación de otras células del intersticio, en este caso de los fibroblastos secretores de eritropoyetina, lo que lleva a un aumento de sus niveles circulantes.

### Mecanismos propuestos para el aumento del hematocrito con iSGLT2



Detrás de este aumento de hematocrito se encuentra probablemente parte del beneficio cardiovascular precoz de los iSGLT2. En un análisis *post hoc* de EMPA-REG OUTCOME se identificó como la variable que más se asocia a reducción de muerte cardiovascular, por encima del control glucémico, la disminución de la proteinuria o el descenso de ácido úrico. Además, disminuye la incidencia de anemia, lo que se traduce en una mejor perfusión miocárdica y una mayor eficiencia en el transporte de oxígeno a los tejidos: se corrigen hasta un 26 % de las anemias presentes previamente al tratamiento, y en aquellos que no la tienen el riesgo de desarrollarla es un 65 % menor.

¿En contrapartida, hay un riesgo aumentado de policitemia? Sí, dado que el aumento es sistemático independientemente de los niveles iniciales de hematocrito. Sin embargo, suelen ser leves (aumentos del 2 % del hematocrito respecto al inicial) y sin que en los múltiples estudios de seguridad se haya detectado un aumento de fenómenos trombóticos, ictus o síntomas de hiperviscosidad en los pacientes que la desarrollan, manteniéndose sin embargo intacto el beneficio cardiovascular.

No estaría claro qué hacer con aquellos pacientes que ya presentan policitemia previamente. Primero, sería adecuado valorar las causas de dicho trastorno, pues la mayoría de ellas (tabaquismo, patologías respiratorias no controladas, apnea del sueño) también son factores a corregir si queremos mejorar el riesgo cardiovascular. En caso de persistir, deberíamos individualizar, especialmente en pacientes con hematocrito de partida más elevado, en torno al 53–55 %, en los que independientemente de la causa puede ser más habitual la aparición de síntomas y necesitar flebotomías. Sería recomendable revisar el hemograma a las 12 semanas, momento en el que se estabilizan las cifras.

**Stefánsson BV**, et al. Correction of anemia by dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2020;34:107729.

**Ferreira JP**, et al. Impact of anaemia and the effect of empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction: findings from EMPEROR-Reduced, *Eur J Heart Fail*, 2022. [in press].

**Inzucchi SE**, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care* 2018;41:356–63.

**Ptaszynska A**, et al. Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: Pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events. *Drug Safety* 2014;37:815–29.

## 1.16. ¿Qué cambios se pueden esperar en el ácido úrico al administrar un iSGLT2?

*Dr. Jaime Amor Valero*

La hiperuricemia se ha asociado en numerosos estudios con un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares y renales en pacientes con y sin DM tipo 2.

Uno de los efectos apreciados en el tratamiento con iSGLT2 es la disminución de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico al favorecerse su excreción urinaria.

El ácido úrico inicialmente se filtra en el glomérulo y posteriormente es reabsorbido en el túbulo contorneado proximal del riñón a través del cotransportador GLUT-9. Como consecuencia de la inhibición del SGLT2 en el túbulo contorneado proximal, disminuye la reabsorción de glucosa y sodio, produciéndose glucosuria y natriuresis. Las altas concentraciones de glucosa a nivel de la nefrona incrementan la actividad del cotransportador GLUT-9, implicado en la reabsorción tubular de ácido úrico y glucosa, de manera que se produce una competencia entre ambos, facilitándose la excreción urinaria de ácido úrico y disminuyendo sus concentraciones plasmáticas.

Se ha observado disminución en los niveles de ácido úrico con los diferentes iSGLT2, pudiendo considerarse un efecto de clase en esta familia terapéutica, así como un mayor descenso cuando los niveles de HbA<sub>1c</sub> son más altos.

### Mecanismos por los que el ácido úrico interviene en el desarrollo de IC

Aumento del estrés oxidativo
Efectos proinflamatorios
Fibrosis vascular
Apoptosis de la célula endotelial
Disminución de los niveles de óxido nítrico
Alteración del manejo tubular de sodio
Vasoconstricción de la arteriola aferente renal
Activación del sistema renina-angiotensina
Hipertensión arterial

La implicación del ácido úrico en la evolución de la insuficiencia cardíaca cuenta cada día con evidencias de mayor peso. La complejidad de las distintas vías metabólicas en las que participa puede explicar algunos mecanismos patogénicos asociados a la IC.

Así, el tratamiento con iSGLT2 produciría parte de sus efectos beneficiosos sobre la IC mediante la disminución plasmática del ácido úrico.

Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21:1291-8.

Molina P, et al. ¿Es el ácido úrico un factor de riesgo cardiovascular?, ¿Cuál es su implicación en la progresión de la enfermedad renal crónica? *Nefrología Sup Ext.* 2011;2:131-9.

## 1.17. ¿Se mantienen los beneficios de los iSGLT2 en pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca?

*Dra. Lorena Galán Granero*

La fibrilación auricular es la arritmia sostenida más frecuente en pacientes con DM y con insuficiencia cardiaca, y se asocia a mayor morbimortalidad. Se cree que los iSGLT2 tienen un efecto beneficioso en el remodelado auricular estructural y eléctrico, al disminuir, entre otros, la fibrosis e inflamación cardiaca, la cual es un sustrato arritmogénico para la aparición de la FA.

Se necesitan estudios controlados aleatorizados diseñados para analizar los efectos de los iSGLT2 en pacientes con FA, pero sí existen análisis *post hoc* de ensayos clínicos y estudios observacionales que apuntan a un posible efecto beneficioso sobre esta arritmia en pacientes con DM. De todos esos estudios, podríamos destacar un subanálisis del EMPA-REG OUTCOME en el que se concluyó que empagliflozina, comparada con placebo, redujo la muerte cardiovascular u hospitalización por IC de manera consistente en pacientes con FA (HR 0,58; IC 95 % 0,36–0,92) y sin FA basal (HR 0,67; IC 95 % 0,55–0,82). También disponemos de un subanálisis del DECLARE TIMI 58 en el que se analiza el efecto de dapagliflozina sobre el primer y el número total de eventos de FA en pacientes con (n = 1116) y sin FA previa. Dapagliflozina redujo el riesgo de episodios de FA en un 19 % (HR 0,81; IC 95 % 0,68–0,95), independientemente de la historia de IC.

En pacientes con ICFe, un subanálisis del DAPA-HF analizó los resultados en función de si los pacientes presentaban FA basal o no, así como el efecto de la dapagliflozina sobre la FA de nueva aparición. De los 4744 pacientes aleatorizados, 1910 (40,3 %) tenían FA. En comparación con placebo, dapagliflozina redujo el objetivo primario de empeoramiento de la IC o muerte cardiovascular en un grado similar en pacientes con y sin FA (HR 0,75, [IC 95 % 0,62–0,92] y HR 0,74 [IC 95 % 0,62–0,88], respectivamente). No obstante, entre los pacientes sin FA al inicio del estudio, dapagliflozina no redujo de forma significativa el riesgo de FA de nueva aparición en comparación con placebo (HR 0,86; IC 95 % 0,60–1,22).

En cuanto a la evidencia con empagliflozina en IC, en el estudio EMPEROR-Reduced se incluyeron 1359 pacientes con FA pero no se analizaron de forma preespecificada los resultados en este grupo. En el EMPEROR-Preserved se incluyeron 3057 pacientes con historia de FA, con resultados consistentes del objetivo primario frente a pacientes sin FA.

Butt JH, et al. 2021. Dapagliflozin and atrial fibrillation in heart failure with reduced ejection fraction: Insights from DAPA-HF. Eur J Heart Fail. 2021 Nov 11.

McDonagh TA, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: supplementary data. Eur Heart J. 2021;42:3599–726.

## 1.18. ¿Se pueden utilizar iSGLT2 en pacientes con miocardiopatía hipertrófica?

*Dr. Pau Llàcer Iborra*

En los ensayos clínicos que dan la evidencia para la utilización de iSGLT2 (dapagliflozina y empagliflozina) en ICFer, DAPA-HF y EMPEROR-Reduced, los pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva estaban excluidos, si bien no se excluyen a los pacientes con miocardiopatía hipertrófica no obstructiva.

No obstante, en las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología, el tratamiento farmacológico actual de la insuficiencia cardíaca en pacientes con miocardiopatía hipertrófica no difiere del manejo general de la IC, excepto por aspectos peculiares reportados.

Por lo tanto, y siguiendo las recomendaciones de las guías, los iSGLT2 pueden usarse como en el resto de las etiologías de la ICFer, tendiendo precaución en la que tiene un componente obstructivo, y como apuntan las guías, deberemos tener especial atención en los siguientes aspectos:

- ◆ En pacientes sintomáticos sin obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (VI):
  - Precaución con el uso de tiazidas y diuréticos de asa para evitar la hipovolemia.
  - Verapamilo/diltiazem si la FEVI >50 % y los betabloqueantes no se toleran o son ineficaces.
- ◆ En pacientes sintomáticos con obstrucción del tracto de salida del VI:
  - Evitar la hipovolemia, los dilatadores arteriales y venosos (nitratos e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5) y la digoxina.
  - Usar betabloqueantes no vasodilatadores o verapamilo si los betabloqueantes no son tolerados o son ineficaces.
  - Los diuréticos de asa o tiazídicos en dosis bajas deben usarse con precaución para mejorar la disnea asociada con la obstrucción del tracto de salida, pero evitando la hipovolemia.

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

**Packer M**, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413–24.

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

## 1.19. ¿Se pueden usar iSGLT2 en pacientes con cardiopatías congénitas?

Dr. Pablo Merás Colunga

Existe una gran variedad de cardiopatías congénitas con mecanismos fisiopatológicos heterogéneos, lo cual hace difícil extrapolar la evidencia de los tratamientos utilizados en las cardiopatías adquiridas.

### Diferentes fenotipos de insuficiencia cardiaca en cardiopatías congénitas

	Ventrículo izquierdo	Ventrículo derecho	Ventrículo único
Sistémico	Coartación de aorta, valvulopatía aórtica/subaórtica, valvulopatía mitral, etc.	D-TGA con <i>switch</i> auricular TGA congénitamente corregida	Fontan: varios fenotipos de fracaso de Fontan No Fontan (no corregidos o con diversos estadios de paliación)
Subpulmonar	Raro (TGA con hipertensión pulmonar...)	Fallot, estenosis pulmonar, conductos VD-AP, Ebstein, cortocircuitos con hipertensión pulmonar...	-
	Disfunción sistólica/Disfunción diastólica		Fenotipos <i>failing</i> Fontan I-IV
	Síndrome Eisenmenger (categoría separada por fisiopatología particular)		

La evidencia de los iSGLT2 es cada vez más amplia en pacientes con insuficiencia cardiaca, sin embargo, no hay ninguna evidencia específica en cardiopatías congénitas, y en los estudios aleatorizados con estos fármacos no se especifica si se incluyeron pacientes con estas etiologías. Anecdóticamente, cabe mencionar que algunos de los estudios preclínicos que mostraron reducción de la fibrosis con dapagliflozina se basaban en modelos animales de coartación de aorta.

Los mecanismos fisiopatológicos que explican el beneficio de los iSGLT2 son múltiples:

1. Diuresis osmótica y natriuresis con reducción de la precarga y la poscarga y mejoría de la función vascular.
2. Regulación de parámetros metabólicos (HbA<sub>1c</sub>, peso...) y mejoría del metabolismo cardiaco favoreciendo el uso de ácidos grasos y cetonas.
3. Diminución de la inflamación y de la fibrosis con mejoría del remodelado cardiaco.
4. Efectos renales a nivel del glomérulo.
5. Modificación del intercambio de sodio y calcio a nivel celular y de la expresión de citocinas y adipocinas.
6. Regulación de la eritropoyesis, etc.

Es razonable pensar que todos estos mecanismos van a ser beneficiosos también en la mayoría de los pacientes con cardiopatía congénita, y es por esto por lo que se están usando ya en diversos escenarios.

- ◆ Pacientes con ventrículo izquierdo sistémico (que suponen un amplio porcentaje): coartación, valvulopatía aórtica y mitral congénita, otras cardiopatías con afectación del VI (anomalías coronarias, Fallot evolucionado, etc.); se cree que es esperable el mismo beneficio demostrado en los ensayos clínicos aleatorizados.
- ◆ Potencial beneficio en pacientes seleccionados con ventrículo derecho sistémico: tanto transposición de grandes arterias (TGA) congénitamente corregida como TGA tras *switch* auricular; en este segundo grupo con precaución por tener una precarga «fija» limitada por la anatomía auricular.
- ◆ Precaución en pacientes con ventrículos únicos con circulación de Fontan: poca capacidad de adaptación a cambios de precarga y pueden tolerar mal cambios en la poscarga y en la volemia. No obstante, y a pesar de la falta de evidencia, podría plantearse en pacientes seleccionados, especialmente aquellos con disfunción ventricular.
- ◆ También precaución en pacientes con cianosis o síndrome de Eisenmenger en los que es importante prevenir la deshidratación.
- ◆ Incógnita en el fallo aislado de ventrículo derecho subpulmonar (Fallot, Ebstein, cortocircuitos con hipertensión pulmonar...); podría ser útil en pacientes con congestión.

En estos escenarios más dudosos se tiende a usar los iSGLT2, sobre todo en pacientes que presentan además diabetes tipo 2.

Cabe destacar que existen proyectos en marcha para realizar registros de pacientes con cardiopatía congénita tratados con iSGLT2 que permitan obtener más evidencia de la eficacia y seguridad de estos fármacos en esta población particular.

[Shi L](#), et al. Dapagliflozin attenuates cardiac remodeling in mice model of cardiac pressure overload. *Am J Hypertens*. 2019;32:452–9.

[Lopaschuk GD](#), Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: A State-of-the-Art Review. *JACC Basic to Transl Sci*. 2020;5:632–44.

## 1.20. ¿Qué hacer con el iSGLT2 si el paciente recupera la FEVI?

*Dr. Pau Llàcer Iborra*

Los fármacos que han demostrado modificar la evolución de la enfermedad, entre los que se incluyen los iSGLT2, no deben suspenderse en caso de que se recupere la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Así lo establece un reciente consenso de expertos que revisa esta cuestión. Hay que tener presente que este documento se crea porque no hay pautas para el manejo de pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección recuperada. Según el documento, la IC con FE recuperada se define según los siguientes tres criterios:

1. documentación de una disminución FEVI <40 % al inicio;
2.  $\geq 10$  % de mejora absoluta en la FEVI; y
3. una segunda medición de FEVI >40 %.

El ensayo en el que se sustenta tal evidencia es el TRED-HF, un ensayo en el que los investigadores analizaron la hipótesis de si la retirada del tratamiento modificador de la enfermedad frente a mantenerlo en una cohorte de 51 pacientes que habían recuperado la FEVI, disminuía la FEVI a seis meses, siendo este el criterio de valoración principal. Se observó cómo los pacientes que retiraron el tratamiento, frente a los que lo mantuvieron, presentaron significativamente una caída de la FEVI a seis meses.

Cabe destacar que al igual que los betabloqueantes, el sacubitrilo-valsartán y la espirolactona, la empagliflozina también ha demostrado mejorar el remodelado cardíaco inverso.

**Wilcox JE**, et al. Heart Failure With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:719–34.

**Halliday BP**, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet* 2019;393:61–73.

**Santos-Gallego CG**, et al. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:243–55.





## ¿CÚANDO Y CÓMO INICIAR UN iSGLT2?

2.1.	¿Con qué filtrado glomerular se puede iniciar/mantener un iSGLT2? .....	48
2.2.	¿Se puede empezar un iSGLT2 si el paciente está hipotenso? .....	50
2.3.	¿Se puede empezar un iSGLT2 en la planta o hay que esperar a la consulta? ...	51
2.4.	¿Hay que empezar otros fármacos específicos para la IC con FEVI reducida antes de iniciar un iSGLT2? .....	52
2.5.	¿Se puede usar un iSGLT2 de manera concomitante con sacubitrilo/valsartán?54	
2.6.	¿En qué momento hay que iniciar un iSGLT2 en pacientes con IC y FEVI preservada? .....	56
2.7.	¿Es necesario titular el iSGLT2? ¿Aportan algún beneficio adicional dosis más altas desde el punto de vista de la insuficiencia cardiaca?.....	58
2.8.	¿Qué se debe vigilar tras el inicio de un iSGLT2? .....	59
2.9.	¿En qué pacientes con insuficiencia cardiaca no se deberían usar los iSGLT2? 60	
2.10.	¿Qué precauciones se deben tener al iniciar un iSGLT2 en un diabético con insuficiencia cardiaca? .....	61
2.11.	¿Se pueden utilizar iSGLT2 en pacientes con bajo peso o caquexia cardiaca?63	
2.12.	¿Se pueden tratar con iSGLT2 a los pacientes ancianos con insuficiencia cardiaca?.....	64
2.13.	¿Es conveniente no utilizar los iSGLT2 en pacientes con IC y fragilidad? .....	65
2.14.	Cuando se inicia un iSGLT2 en pacientes con insuficiencia cardiaca ¿hay que seguir alguna recomendación en relación a la toma de diuréticos? 67	
2.15.	En la IC con hipertensión pulmonar, ¿qué aportan los iSGLT2? .....	69
2.16.	¿Se pueden usar los iSGLT2 en pacientes con insuficiencia cardiaca e hiponatremia? .....	70
2.17.	En relación a los pacientes con IC y diabéticos en tratamiento con insulina, ¿en qué medida es necesario modificar el tratamiento basal al introducir los iSGLT2? .....	72
2.18.	¿Qué otros ajustes de fármacos se han de tener en cuenta al administrar iSGLT2 en un paciente con IC? .....	75
2.19.	¿Qué fármacos cardiológicos pueden interaccionar con iSGLT2? .....	77

## 2.1. ¿Con qué filtrado glomerular se puede iniciar/mantener un iSGLT2?

*Dra. Nuria Muñoz Rivas*

Los iSGLT2 han mostrado reducir la hospitalización por insuficiencia cardiaca en pacientes diabéticos de alto riesgo vascular en un 23 % (HR 0,77; IC 0,71–0,84;  $p < 0,001$ ) como se demostró en el metaanálisis realizado por Zelniker TA, *et al.* a partir de los ensayos clínicos EMPA-REG OUTCOME (empagliflozina), DECLARE-TIMI (dapagliflozina) y CANVAS (canagliflozina). En este contexto, los iSGLT2 tienen indicación clase IA en pacientes diabéticos de alto riesgo. Las tasas de filtrado glomerular (TFG) con las que se pueden iniciar y mantener cada uno de ellos son las que figuran en la siguiente tabla.

**Tasas de filtrado glomerular (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) con las que se pueden iniciar y mantener cada iSGLT2 en pacientes con DM tipo 2**

iSGLT2 en indicación de DM2	Iniciar	Suspender
<b>Empagliflozina 10 mg y 25 mg</b>	TFG $\geq 30^*$ (FG $\geq 60$ se puede aumentar a 25 mg si precisa)	Si TFG $< 30$
<b>Dapagliflozina 10 mg</b>	TFG $\geq 25$ (no obstante, con FG $< 45$ su eficacia hipoglucemiante se reduce)	No requiere suspender por FG
<b>Canagliflozina 100 mg y 300 mg</b>	TFG $\geq 30$ (FG $> 60$ se puede aumentar a 300 mg si precisa)	No requiere suspender por FG

\*Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida

Fuente: Fichas técnicas

Por otro lado, los iSGLT2 con indicación para insuficiencia cardiaca crónica con FE reducida, con o sin diabetes son empagliflozina y dapagliflozina, apoyado en los resultados de los ensayos EMPEROR-Reduced y DAPA-HF respectivamente, con reducción según los metaanálisis de ambos del 25 % en el objetivo combinado de reingreso por IC o muerte cardiovascular (HR 0,75; 0,68–0,84;  $p < 0,0001$ ). Las dosis para iniciar y mantener estos iSGLT2 son las que figuran en la siguiente tabla.

Hay que destacar que la ficha técnica de empagliflozina ya ha obtenido aprobación por la EMA y la FDA, tras la publicación de ensayo EMPEROR-Preserved, lo que ha resultado en su indicación para el tratamiento de la IC independientemente de la FEVI.

### Tasas de filtrado glomerular (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) para iniciar y mantener los iSGLT2 con indicación en IC

iSGLT2 en indicación de IC	Iniciar	Suspender
<b>Empagliflozina 10 mg</b>	TFG $\geq$ 20	Si TFG <20
<b>Dapagliflozina 10 mg</b>	TFG $\geq$ 25	No requiere suspender, no obstante, no hay experiencia en ERC en no diabéticos sin albuminuria

Fuente: Fichas técnicas

**Zelniker TA**, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393:31-39

**Zannad F**, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020 Sep 19;396:819-829

**Anker SD**, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385:1451-61.

## 2.2. ¿Se puede empezar un iSGLT2 si el paciente está hipotenso?

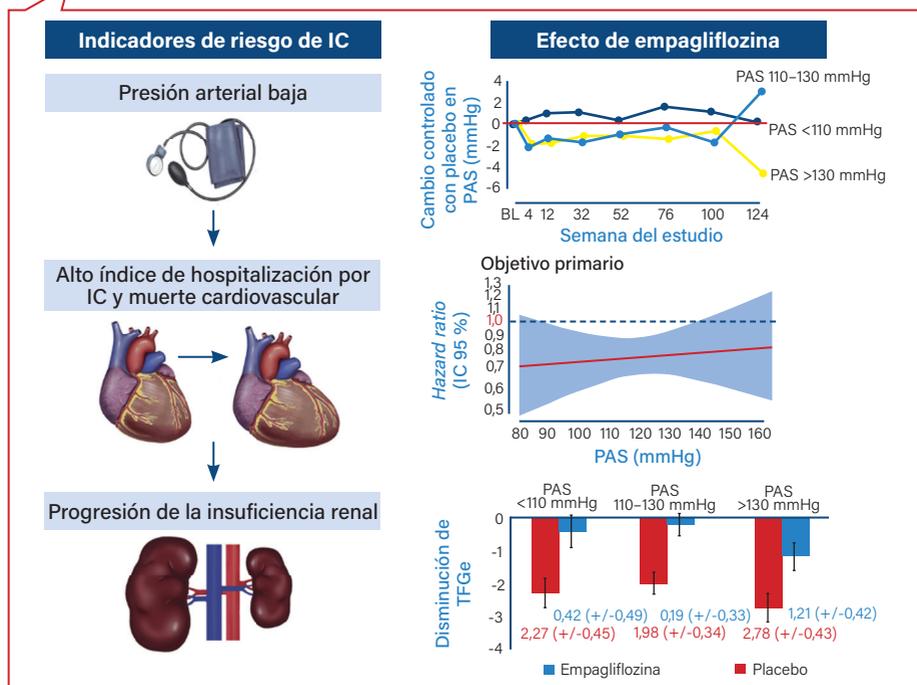
*Dra. Esther Montero Hernández*

Las guías de la ESC recientemente publicadas recomiendan que no se inicie empagliflozina y/o dapagliflozina en caso de síntomas de hipotensión o PAS <95 mmHg.

Existen estudios que analizan la relación entre la presión arterial al inicio del tratamiento y la consecución de objetivos (clínicos, cardiovasculares y/o renales).

Con empagliflozina, la PAS al inicio no influyó en el efecto para reducir el riesgo de episodios de IC o criterios de valoración renales. Cuando se trató con empagliflozina, los pacientes con PAS <110 mmHg no presentaron un aumento en la tasa de hipotensión sintomática respecto a placebo. Dapagliflozina también mantenía un beneficio consistente en las 4 categorías de PAS basales, hecho demostrado en el estudio DAPA-HF.

### Efecto de empagliflozina sobre la presión arterial y sus resultados



Böhm, M et al. J Am Coll Cardiol. 2021;78(13):1337-1348

McDonagh TA, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42:3599-726.

Böhm M, et al. Empagliflozin Improves Cardiovascular and Renal Outcomes in Heart Failure Irrespective of Systolic Blood Pressure. J Am Coll Cardiol. 2021;78:1337-48.

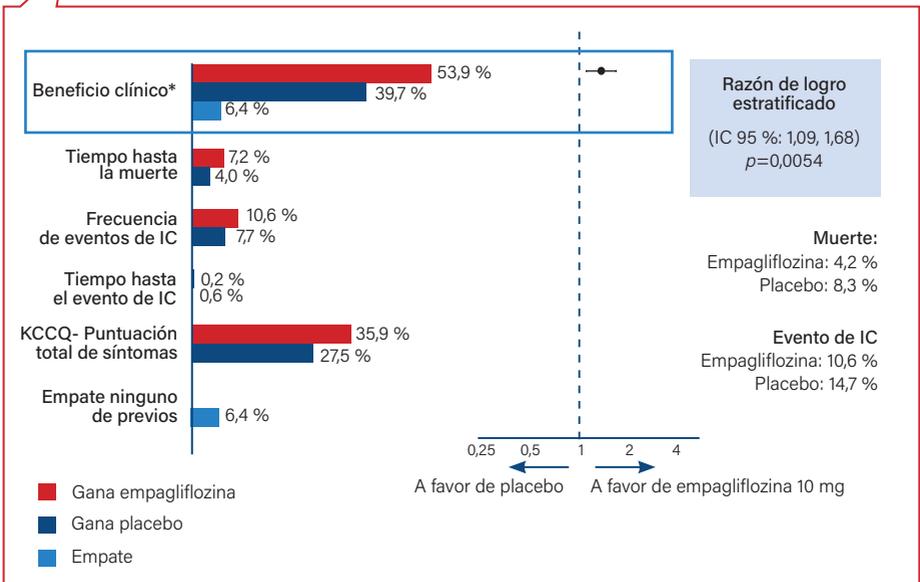
## 2.3. ¿Se puede empezar un iSGLT2 en la planta o hay que esperar a la consulta?

*Dra. Esther Montero Hernández*

Según los últimos estudios, se podría comenzar el tratamiento (de momento con empagliflozina) en pacientes ingresados por IC.

Tras la reciente presentación del estudio EMPULSE, donde se aleatorizó a pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca como diagnóstico principal, *de novo* o crónica, independientemente de la FEVI y/o presencia de DM, a tratamiento con empagliflozina frente a placebo, se puede concluir que el comienzo de dicho tratamiento en pacientes ingresados es seguro y eficaz: mostró beneficio clínico significativo a 90 días tanto en la disminución de muerte e ingresos por IC como en mejoría en calidad de vida, entre otros.

### Resultados del estudio EMPULSE con empagliflozina



## 2.4. ¿Hay que empezar otros fármacos específicos para la IC con FEVI reducida antes de iniciar un iSGLT2?

*Dra. Llanos Soler Rangel*

Las guías actuales para el tratamiento de la ICFe<sub>r</sub> recomiendan que los pacientes tomen los cuatro fármacos fundamentales: INRA/IECA, betabloqueante, ARM y un iSGLT2. Si bien el abordaje más antiguo recomendaba alcanzar la dosis máxima de un grupo farmacológico antes de comenzar con el siguiente, actualmente los expertos consideran que es más beneficioso que los pacientes estén bajo tratamiento con un fármaco de los cuatro grupos, aunque sea a dosis bajas, lo antes posible, ya que los cuatro han demostrado reducir la mortalidad o reingreso por insuficiencia cardiaca, y lo hacen de forma precoz. Dosis bajas son eficaces en pocas semanas. En un segundo tiempo se intentará titular los fármacos hasta las dosis que más se aproximen al objetivo (las que se utilizaron en los ensayos clínicos) y que tolere el paciente.

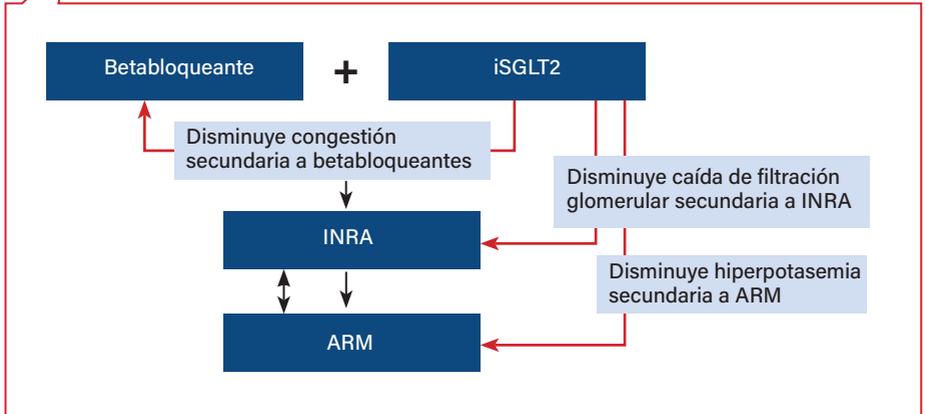
Aunque en los ensayos que han demostrado el beneficio de iSGLT2 la mayoría de los pacientes recibía tratamiento médico óptimo para la ICFe<sub>r</sub>, los análisis *post hoc* demuestran que dicho beneficio se mantenía en todos los subgrupos, independientemente del tratamiento previo con o sin betabloqueante, INRA, IECA, o ARM.

Por otro lado, las dificultades para implementar los cuatro grupos de fármacos vienen dadas por la hipotensión, hiperpotasemia, función renal o frecuencia cardiaca, y dichas limitaciones pueden ser distintas en cada paciente. Según la combinación de estas variables clínicas, se definen varios grupos de pacientes en los que sería recomendable comenzar con uno u otro fármaco en función de su perfil de seguridad. En todos ellos los iSGLT2 tienen un perfil favorable, ya que apenas producen hipotensión, no producen bradicardia ni hiperpotasemia y tienen efecto protector sobre la función renal. Además, son fármacos fáciles de usar, ya que no precisan titulación. Por lo tanto, en la mayoría de los pacientes pueden ser el fármaco de inicio, bien en monoterapia, sin necesidad de haber iniciado el resto, o bien en combinación con otro grupo.

Especialmente interesante parece la asociación de inicio con betabloqueante, ya que estos últimos pueden producir cierta descompensación congestiva las primeras semanas de tratamiento, que se vería contrarrestada por el efecto de diuresis osmótica del iSGLT2. Por otro lado, hay datos que apuntan a que los pacientes previamente tratados con iSGLT2 desarrollan menos deterioro de la función renal al iniciar un INRA, y menos hiperpotasemia al iniciar un ARM. Por lo tanto, el iniciar

la secuencia de fármacos con un iSGLT2 podría ayudar a que se toleren mejor el resto, permitiendo que los pacientes tomen de forma precoz los cuatro fármacos y alcancen dosis más eficaces.

**Propuesta de secuenciación de tratamiento en IC con FEVI deprimida**



En rojo, mecanismos potenciales que avalan la combinación de cada grupo farmacológico con iSGLT2.

Adaptado de Packer M. Eur J Heart Fail. 2021;23:882-94.

**Verma S**, et al. Empagliflozin in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction in addition to background therapies and therapeutic combinations (EMPEROR-Reduced): a post-hoc analysis of a randomised, double-blind trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10:35-45.

**Packer M**, McMurray JJ. Rapid evidence-based sequencing of foundational drugs for heart failure and a reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2021;23:882-94.

## 2.5. ¿Se puede usar un iSGLT2 de manera concomitante con sacubitrilo/valsartán?

*Dra. Llanos Soler Rangel*

De acuerdo con la evidencia científica y las recomendaciones de las guías de práctica clínica sí se pueden combinar ambos fármacos, pues los dos grupos terapéuticos han demostrado beneficio en hospitalizaciones y en mortalidad, con un efecto similar y de forma precoz. El beneficio clínico es aditivo, y las guías recomiendan que los pacientes reciban ambos fármacos, junto con betabloqueantes y antagonistas del receptor de mineralocorticoides.

En el ensayo clínico DAPA-HF, un 10 % de los pacientes recibían tratamiento con INRA; en el EMPEROR-Reduced, casi un 20 %. En ambos ensayos el beneficio de los iSGLT2 frente a placebo en el grupo de pacientes que recibían INRA fue mayor clínica y estadísticamente significativo, e incluso mayor que en el grupo que no los recibía. Esto ocurrió tanto para las hospitalizaciones por IC como para el deterioro de la función renal.

Demostrada su eficacia, al utilizar ambos fármacos de forma concomitante puede preocupar, *a priori*, la seguridad. Las principales limitaciones para el tratamiento con INRA son la hipotensión y la caída inicial del filtrado glomerular. Con respecto a la hipotensión, los iSGLT2 apenas la producen, y lo hacen menos en pacientes que parten de una tensión arterial más baja. Con respecto a la función renal, en ambos ensayos el iSGLT2 demostró tener un efecto renoprotector, disminuyendo el deterioro de la función renal, que también estaba presente e incluso más pronunciado en los pacientes que recibían INRA. Varios estudios en vida real y metaanálisis arrojan resultados en esta misma línea: los pacientes que reciben ambos fármacos en combinación sufren un menor deterioro de su función renal. El efecto beneficioso de la combinación a nivel renal se basa en que ejercerían sus efectos a distintos niveles de la nefrona, como se recoge en la figura.

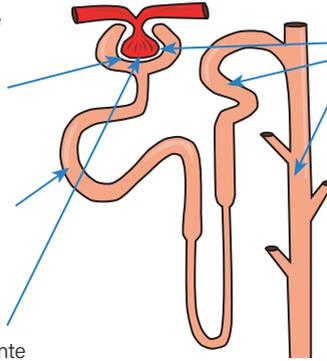
No obstante, conviene mantener una vigilancia estrecha en pacientes más ancianos o que parten de una función renal más deteriorada, sobre todo en las primeras semanas de tratamiento, así como ajustar de la forma más precisa posible el uso concomitante de diuréticos, para evitar la hipovolemia, disminuyendo su dosis o incluso retirándolos, según la situación del paciente.

## Mecanismos fisiopatológicos y lugar de acción propuestos para la acción de iSGLT2 e INRA a nivel de la nefrona

**Valsartán** se une al receptor de angiotensina tipo II → inhibe la vasoconstricción de la arteriola eferente → baja la presión de filtrado glomerular

### iSGLT2

- Bloquea el SGLT a nivel del túbulo contorneado proximal → excreción de sodio, glucosa y agua
- Vasoconstricción arteriola aferente
- Vasodilatación arteriola eferente



**Sacubitrilo** inhibe la neprilisina → aumenta proBNP →

- Dilata la arteriola aferente, contrae la arteriola eferente → aumenta la presión de filtrado glomerular
- Relaja las células mesangiales →
- Reduce la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado distal y túbulo colector

Con respecto a en qué orden introducirlos, si el paciente no toma ninguno de ellos, se podrían iniciar a la vez, si bien hay datos que apoyan que iniciar primero iSGLT2 y añadir posteriormente INRA protegería del deterioro renal que se asocia al inicio del tratamiento con este último, y permitiría alcanzar dosis más altas del mismo, con una mejor tolerancia.

**Solomon D**, et al. Effect of dapagliflozin in patients with HFrEF treated with sacubitril/valsartan: the DAPA-HF trial. *JACC Heart Fail.* 2020;8:811–8.

**Packer M**, et al. Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J* 2021;42:671–80.

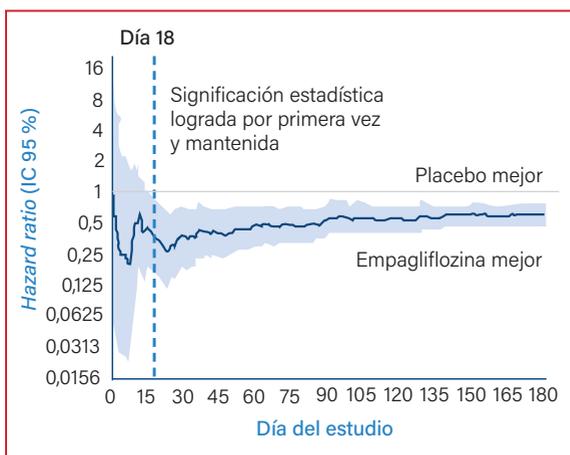
## 2.6. ¿En qué momento hay que iniciar un iSGLT2 en pacientes con IC y FEVI preservada (IC-FEp)?

*Dra. Ana Lorenzo Almorós*

El ensayo clínico EMPEROR-Preserved, aleatorizado y doble ciego, evaluó la eficacia y la seguridad de empagliflozina 10 mg frente a placebo en 5988 pacientes con IC-FEp, definida como FEVI >40 %, con elevación de NT-proBNP >300 pg/ml en ritmo sinusal o >900 pg/ml en fibrilación auricular) y clase funcional NYHA II-IV.

Entre los pacientes tratados con empagliflozina se observó una reducción de un 21 % del riesgo relativo del evento primario (muerte cardiovascular u hospitalización por IC), a expensas de un menor riesgo de hospitalización por IC (reducción del RR de un 29 %) consistente en todos los subgrupos de pacientes. Además, se observó disminución de las hospitalizaciones totales por IC y un incremento del tiempo hasta la primera hospitalización por IC en los pacientes tratados con empagliflozina.

En un subanálisis del EMPEROR-Preserved el beneficio de tratamiento con empagliflozina en cuanto al evento combinado de mortalidad cardiovascular, hospitalización por IC o empeoramiento de la IC se observó de forma precoz, a los 18 días de la aleatorización, y se mantuvo hasta el final del estudio (2 años). El tratamiento con empagliflozina también se asoció de forma precoz con una mejoría de entre el 20–50 % en la clase funcional NYHA.



**Efecto de empagliflozina vs placebo en tiempo hasta mortalidad cardiovascular, hospitalización por IC o empeoramiento**

Por otro lado, el estudio PRESERVED-HF, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, evaluó el efecto de dapagliflozina 10 mg frente a placebo en 324 pacientes con ICfEp definida como FEVI  $\geq 45$  %, elevación de NT-proBNP  $\geq 225$  pg/ml o BNP  $\geq 75$  pg/ml en ritmo sinusal y NTproBNP  $\geq 375$  pg/ml o BNP  $\geq 100$  pg/ml en fibrilación auricular, y clase funcional NYHA II-IV. El tratamiento con dapagliflozina se asoció con una mejoría subjetiva de síntomas de IC y de calidad de vida medida mediante la escala Kansas (KCCQ) a las 12 semanas, así como con mejoría del test de la marcha de 6 minutos (6MWT).

Por lo tanto, cuanto antes se inicie el tratamiento con iSGLT2 en la evolución de los pacientes con ICfEp, antes se obtendrán los beneficios potenciales de los mismos.

**Anker S**, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451–61.

**Packer M**, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation* 2021;144:1284–94.

**Nassif M**, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med.* 2021;27:1954–60.

## 2.7. ¿Es necesario titular el iSGLT2? ¿Aportan algún beneficio adicional dosis más altas desde el punto de vista de la insuficiencia cardiaca?

*Dr. Miguel Yebra Yebra*

Las dosis indicadas de empagliflozina y dapagliflozina para la insuficiencia cardiaca son fijas, de acuerdo con lo probado en los ensayos para IC de dichos fármacos. Por lo tanto, no es preciso titular dosis.

### Dosis de iSGLT2 para la insuficiencia cardiaca

Fármaco	Dosis para IC
Dapagliflozina	10 mg cada 24 h
Empagliflozina	10 mg cada 24 h
Sotagliflozina*	200 mg cada 24 h. A las 2 semanas 400 mg cada 24h

\* No comercializada en España para IC. Las dosis indicadas son las del ensayo clínico SOLOIST-WHF.

Si bien la dapagliflozina solo está comercializada con una dosis (10 mg), la empagliflozina está comercializada en 2 dosis (10 y 25 mg), de acuerdo con los datos obtenidos de los ensayos pivotaes de dicha molécula para la DM, siendo la dosis alta discretamente más potente como hipoglicemiante. Hasta la fecha no hay datos sobre las dosis de 25 mg en la indicación para IC. No obstante, en el estudio EMPA-REG OUTCOME, ambas dosis parecían tener beneficio similar en los objetivos cardio-renales.

La sotagliflozina no está aprobada en el momento de la realización de este texto para IC ni comercializada en España. Sin embargo, en el ensayo clínico SOLOIST-WHF, en el que participaron pacientes con diabetes tipo 2 y un episodio reciente de descompensación aguda de IC, el tratamiento con dicho fármaco (iniciado antes o poco después del alta hospitalaria) demostró disminución de la mortalidad por causas cardiovasculares y hospitalizaciones y visitas urgentes por IC comparado con placebo. En dicho ensayo sí se titulaba la sotagliflozina, iniciándose con 200 mg y aumentándose a 400 mg a partir de la segunda semana si la tolerancia era la adecuada.

Zannad F, et al. SGLT2 Inhibitors in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Meta-Analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF Trials. *Lancet* 2020;396:819–29.

Bhatt DL, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021;384:117–28.

## 2.8. ¿Qué se debe vigilar tras el inicio de un iSGLT2?

*Dr. Miguel Yebra Yebra*

En los ensayos para la IC los iSGLT2 fueron bien tolerados, con tasas de retirada relacionadas con efectos adversos similares a placebo. De cualquier forma, deben tenerse en cuenta las siguientes consideraciones en los pacientes con IC tratados con iSGLT2:

♦ **Función renal:** si bien a largo plazo se pueden considerar nefroprotectores, dado que enlentecen el deterioro de la función renal también en pacientes con IC, en el primer mes de tratamiento puede acontecer cierto deterioro del filtrado glomerular (FG) derivado de su mecanismo de acción (en torno a 3–4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), y que no debe considerarse deletéreo por ello. No se considera necesario realizar un control analítico de forma rutinaria en todo paciente que inicie un iSGLT2. Sí puede ser recomendable en pacientes con tratamiento diurético intensivo o bien con FG cercano a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

La aparición de cierto deterioro de la función renal, por lo tanto, no debe llevar a la retirada del tratamiento. En todo caso, debe valorarse la disminución del tratamiento diurético si no existen datos de congestión. Empagliflozina se puede mantener hasta FG de 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. En los ensayos clínicos con dapagliflozina en enfermedad renal crónica se incluyeron pacientes con FG de hasta 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y con canagliflozina (pacientes con DM2) hasta 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

♦ **Depleción de volumen:** dado que son fármacos diuréticos, debe vigilarse la aparición de datos clínicos de depleción de volumen, con la idea de disminuir el tratamiento diurético convencional en ese caso.

♦ **Hipoglucemias:** en los ensayos en pacientes con IC no se han descrito mayores tasas de hipoglucemias incluyendo pacientes no diabéticos. De cualquier forma, debe monitorizarse las glucemias, particularmente en aquellos que reciben insulina o sulfonilureas, debiéndose considerar una disminución de la dosis de dichos fármacos si se detectan hipoglucemias o control glucémico excesivo.

♦ **Riesgo de cetoacidosis:** tampoco se constató aumento de la incidencia de cetoacidosis diabética en dichos ensayos. No obstante, se deben retirar transitoriamente en situaciones de alto riesgo como el ayuno, sepsis o cirugía mayor.

♦ **Infecciones urogenitales:** estos fármacos incrementan el riesgo de infecciones fúngicas genitales, que suelen ser leves, responden a tratamiento tópico (o eventualmente oral) y no requieren la retirada del fármaco. No está claro que aumenten las infecciones urinarias.

Vardeny O, et al. Practical Guide to Prescribing Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Cardiologists. JACC Heart Fail. 2019;7:169–72.

Xuexun L, et al. Effects of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular, Renal, and Major Safety Outcomes in Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Int J Cardiol. 2021;332:119–26.

## 2.9. ¿En qué pacientes con insuficiencia cardiaca no se deberían usar los iSGLT2?

*Dr. Javier Abellán Martínez*

Los iSGLT2 han demostrado beneficio como opción de tratamiento en la insuficiencia cardiaca tanto en pacientes diabéticos (dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina y ertugliflozina) como en no diabéticos (dapagliflozina y empagliflozina). A pesar de ser fármacos relativamente seguros, hay ciertas premisas a considerar, puesto que no deberíamos iniciar su tratamiento en ciertos supuestos clínicos:

- ◆ No debemos utilizar los iSGLT2 en caso de pacientes con DM tipo 1, por el riesgo aumentado de cetoacidosis.
- ◆ En cualquier paciente con DM tipo 2 que haya presentado previamente un episodio de cetoacidosis no debería ser prescrito un iSGLT2, como tampoco en situaciones que predisponga a ella, como ocurre en el alcoholismo activo, adicción a drogas, insuficiencia pancreática o el inicio del fármaco en momentos de enfermedad grave. Se debe estar alerta de una posible cetoacidosis aun con glucemias no muy elevadas.
- ◆ La seguridad en insuficiencia renal y límites en los filtrados glomerulares a los que se autoriza el uso depende del iSGLT2 que utilizemos. En IC empagliflozina puede iniciarse con  $FG >20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , mientras que dapagliflozina podría iniciarse con  $FG >25 \text{ m/min/1,73 m}^2$ .
- ◆ En ciertos pacientes deberíamos valorar el riesgo/beneficio de usar los iSGLT2, como son aquellos que presenten infecciones urinarias frecuentes o candidiasis genitourinaria de repetición; ya que son fármacos que pueden predisponer a su desarrollo. En algunos estudios se han descrito casos de infecciones urinarias graves como sepsis, pielonefritis y gangrena de Fournier. También se han relacionado con un mayor riesgo de neoplasia de vejiga.
- ◆ Los pacientes que presenten ulceraciones en miembros inferiores no deberían recibir iSGLT2, pues se ha notificado un mayor riesgo de amputaciones de miembros inferiores con su uso, sobre todo en el caso de la canagliflozina.
- ◆ En algunos estudios, los iSGLT2 se han asociado con un aumento de riesgo de fractura ósea, sobre todo con canagliflozina, disminuyendo la densidad mineral ósea. Este hecho no contraindica su uso, pero sí nos obliga a monitorizarla periódicamente.

**Zaccardi F**, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18:783-94.

**Palmer SC**, et al. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA.* 2016;316:313-24.

## 2.10. ¿Qué precauciones se deben tener al iniciar un iSGLT2 en un diabético con insuficiencia cardiaca?

*Dr. Javier Abellán Martínez*

A pesar de la relativa seguridad de los iSGLT2, cuando vamos a iniciar la terapia en un paciente diabético con insuficiencia cardiaca debemos tener en cuenta ciertas premisas:

- ◆ Siempre debemos conocer el filtrado glomerular antes de comenzar el tratamiento, pues dependiendo de este podremos iniciar un fármaco u otro. Así mismo, deberemos realizar monitorización de la función renal.

### Filtrado glomerular de inicio para los iSGLT2 en el paciente diabético con IC

Fármaco	FG para comenzar terapia (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	FG para retirar terapia (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
Dapagliflozina	>25	Diálisis
Empagliflozina	>20	<20
Canagliflozina	>30	Diálisis
Ertugliflozina	>60	<45

- ◆ Siempre que utilicemos un iSGLT2 en IC debemos conocer la FEVI, para elegir el iSGLT2 más adecuado. En IC crónica tiene indicación empagliflozina y en ICFeR dapagliflozina.
- ◆ El paciente no se debe encontrar en un estado de hipovolemia, pues por el efecto diurético de los iSGLT2 se podría favorecer daño renal o cuadros de hipotensión sintomática. Al inicio del tratamiento se debe considerar realizar un descenso del tratamiento diurético en el paciente con IC.
- ◆ Cuando iniciemos el tratamiento con un iSGLT2, a pesar de que tienen un efecto hipoglucemiante discreto, debemos considerar ajuste del tratamiento si el paciente lleva sulfonilureas o insulina, por el riesgo de hipoglucemias asociado a estas. En el caso de que la HbA<sub>1c</sub> sea <8,5 % aproximadamente, se debería reducir a la mitad o retirar la sulfonilurea, y reducir hasta un 20 % la dosis de insulina.
- ◆ Los iSGLT2 tienen un efecto de reducción de la presión arterial, por lo que en los pacientes con tensiones arteriales bajas deberíamos realizar algún ajuste

de medicación previo, generalmente encaminado a descenso de la dosis de diuréticos si el paciente está euvolémico.

- ◆ No empezaremos el tratamiento con un iSGLT2 en situación de descompensación grave del enfermo, pues se puede favorecer la cetoacidosis.
- ◆ Cuando utilicemos canagliflozina debemos tener en cuenta que puede elevar los niveles de digoxina en sangre, así como los de dabigatrán, por lo que habrá que monitorizar tanto la digoxinemia como los posibles datos de sangrado.
- ◆ Debemos siempre tener en cuenta las contraindicaciones absolutas y relativas (ver el capítulo previo).

## 2.11. ¿Se pueden utilizar iSGLT2 en pacientes con bajo peso o caquexia cardiaca?

*Dr. José Ángel Pestaña Santiago*

La caquexia, definida como un síndrome metabólico complejo asociado a la pérdida de más del 5 % de masa corporal en los últimos 12 meses, es un proceso que puede encontrarse entre el 5 y 15 % de los pacientes con IC, en muchos casos asociado a fragilidad y generalmente en situaciones avanzadas de enfermedad. Todo ello condiciona una disminución de la capacidad funcional y de la supervivencia de nuestros pacientes.

En este contexto concreto, el papel de los iSGLT2 o gliflozinas, no está completamente aclarado por la escasa representatividad de estos pacientes en los ensayos clínicos pivotaes de los principales fármacos.

Las gliflozinas, fármacos cuyo mecanismo de acción se basa en el bloqueo de la recaptación de sodio y glucosa en el túbulo proximal promoviendo la excreción urinaria de glucosa, generan un déficit calórico e inducen una pérdida ponderal media de 1,8–2 kg (especialmente de masa grasa), lo cual podría empeorar la situación de caquexia cardiaca en los pacientes.

Tanto la glucosuria como la natriuresis inducida por las gliflozinas puede dar lugar a efectos adversos relacionados con la depleción de volumen (deshidratación, hipovolemia e hipotensión), siendo especialmente relevantes en pacientes con importante fragilidad (caquexia cardiaca) con una mayor sensibilidad a los cambios de volemia.

No obstante, el uso de estos fármacos ha demostrado una mejoría en la capacidad funcional de los pacientes y disminución de la mortalidad, aspectos muy a tener en cuenta dado que son más prevalentes en los pacientes con caquexia cardiaca.

Por tanto, no hay suficientes datos para aseverar en este momento la especial utilidad de esta familia farmacológica en este subgrupo de pacientes, pudiendo ser una futura línea de trabajo muy interesante mediante el diseño de ensayos clínicos específicos o estudios en vida real para poder comprobar su validez y fiabilidad.

## 2.12. ¿Se pueden tratar con iSGLT2 a los pacientes ancianos con insuficiencia cardiaca?

*Dr. Luis Cabeza Osorio*

La insuficiencia cardiaca crónica tiene, en nuestro medio, una prevalencia del 12 % en la población general, afectando al 10 % de la población mayor de 70 años, en muchos casos en situaciones terminales de su enfermedad, con pronóstico vital poco alentador, entorno al 30 % fallecen en el primer año y más del 60 % en los primeros 5 años.

Las gliflozinas actúan reduciendo la reabsorción de glucosa a nivel renal, produciéndose un incremento de la diuresis osmótica al aumentar la excreción de glucosa en la orina. En el contexto concreto de nuestros pacientes ancianos, que presentan un mayor riesgo de polifarmacia, deterioro cognitivo, incontinencia urinaria, caídas, sarcopenia y fragilidad, las gliflozinas aumentan el riesgo de hipovolemia y deterioro de la función renal.

Si bien en los estudios iniciales de seguridad cardiovascular en pacientes con DM tipo 2 la representación de pacientes ancianos no era muy alta, en los estudios en pacientes con IC este porcentaje se ha visto aumentado, llegando hasta un 60 % de los pacientes mayores de 70 años. Los subanálisis muestran beneficios consistentes independientemente de la edad. No obstante, dado que las personas ancianas presentan un mayor riesgo de hipovolemia y de reducción del filtrado glomerular, se recomienda especial precaución en el uso de estos fármacos y monitorización estrecha de la tasa de filtrado glomerular y presión arterial de estos pacientes. Queda patente la necesidad de desarrollar nuevas líneas de investigación a través del diseño de ensayos clínicos específicos para comprobar la validez y fiabilidad de las gliflozinas en este grupo.

Hiddo JL, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020;383:1436–46.

Fuentes Rodríguez E, et al. Safety in the use of gliflozins in elderly patients. Pharm Care Esp. 2020;22:288–305.

## 2.13. ¿Es conveniente no utilizar los iSGLT2 en pacientes con IC y fragilidad?

*Dr. Alberto Esteban Fernández*

Los ensayos clínicos que han demostrado el beneficio de los iSGLT2 no incluían un alto porcentaje de pacientes mayores, aunque se ha demostrado su seguridad y eficacia en pequeños trabajos incluso en mayores de 80 años, al igual que en los subanálisis por edad de los ensayos de seguridad cardiovascular.

El riesgo de eventos adversos está incrementado en algunos pacientes mayores debido a la existencia de polifarmacia o comorbilidad. Sin embargo, no se han observado alteraciones farmacocinéticas (eficacia) debido a la edad, por lo que no se recomienda la reducción de dosis o evitar su uso por una mera cuestión de edad, especialmente en ancianos robustos.

Algunas precauciones en el uso de iSGLT2 para minimizar los eventos adversos son las siguientes:

- ◆ Revisar los diuréticos y la ingesta hídrica para evitar la hipovolemia.
- ◆ Revisar los antihipertensivos y evitar la hipotensión ortostática.
- ◆ Vigilar el deterioro de la función renal para el ajuste de dosis.
- ◆ Evitar hipoglucemias en pacientes diabéticos.
- ◆ Educar en las precauciones generales de uso de los iSGLT2.

Otro riesgo asociado tradicionalmente al uso de diuréticos, extensible a los iSGLT2, es el riesgo de caídas. Sin embargo, el uso de iSGLT2 no aumenta el riesgo de caídas *per se*, y se han relacionado con la presencia de hipovolemia e hipotensión.

Se recomienda individualizar el uso de iSGLT2 en cada caso, realizando una valoración geriátrica integral.

Debe evitarse el uso de iSGLT2 en pacientes con mal pronóstico, fragilidad importante o en los que exista un riesgo muy elevado de hipotensión o hipovolemia.

## Situaciones en las que debe evitarse el uso de iSGLT2

Fragilidad importante (ej. Test Fried >3) no reversible
Demencia moderada o grave
Dependencia importante (ej. Barthel <35) no reversible
Enfermedad renal avanzada (FG <20)
Desnutrición o caquexia avanzada no reversibles

Modificado de: Esteban Fernández A (2020).  
 Manejo práctico del paciente en tratamiento con iSGLT2. Madrid: CMC.

Por último, algunos estudios han abierto una línea de investigación, y es la del potencial efecto beneficioso en pacientes con Alzheimer y demencia vascular. El mecanismo puede deberse a un potencial efecto inhibitor de la acetilcolinesterasa, además de tener impacto en la reducción de la aterosclerosis y de algunos mediadores de la inflamación.

**Formiga F**, et al. Role of SGLT2 inhibitors in elderly diabetic patients; we should avoid ageism. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2016;51:307-8.

**Wiciński M**, et al. Perspective of SGLT2 Inhibition in Treatment of Conditions Connected to Neuronal Loss: Focus on Alzheimer's Disease and Ischemia-Related Brain Injury. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020;13:379.

## 2.14. Cuando se inicia un iSGLT2 en pacientes con insuficiencia cardiaca ¿hay que seguir alguna recomendación en relación con la toma de diuréticos?

*Dra. Marta Cobo Marcos*

Los iSGLT2 han mostrado beneficio clínico significativo en los pacientes con IC en diversos escenarios. Aunque los mecanismos implicados son múltiples, el efecto diurético de este grupo de fármacos parece representar un papel especialmente relevante.

La inhibición del SGLT tipo 2 en el túbulo renal proximal conduce a un incremento en la glucosuria, la natriuresis y la pérdida de agua. Esta natriuresis parece potenciarse junto con la administración de diurético de asa, al incrementarse el flujo de sodio que llega al asa de Henle.

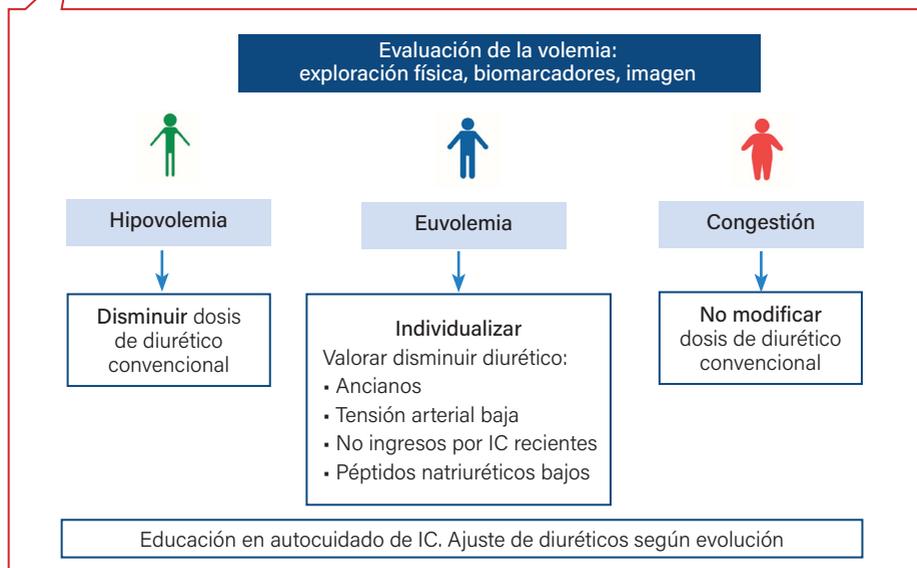
Varios trabajos han evaluado de forma específica el efecto diurético de los iSGLT2 en pacientes con IC. Los resultados de estos trabajos sugieren un perfil diurético favorable, ya que, además de conseguir una descongestión eficaz, no han mostrado un mayor riesgo de empeoramiento de la función renal, alteraciones metabólicas como hipopotasemia, hipomagnesemia o hiperuricemia, ni mayor activación del sistema nervioso simpático.

Otro aspecto interesante deriva de su capacidad de producir un incremento en la excreción de agua libre de electrolitos mediado principalmente por su efecto osmótico, lo que favorecería la descongestión del intersticio sin asociar cambios relevantes en el volumen intravascular.

Tanto empagliflozina como la dapagliflozina han mostrado reducir los objetivos primarios de los estudios, independientemente del tratamiento previo con un diurético estándar y de la dosis habitual de diurético en estos pacientes, con un perfil de tolerabilidad y seguridad similar. Aunque en los grupos de pacientes tratados con los iSGLT2 y diuréticos convencionales hay una pequeña proporción de pacientes con tendencia a una menor necesidad de diurético durante el seguimiento, la dosis de diurético de asa no varió de manera significativa.

Por tanto, debería replantearse la recomendación propuesta hace unos años que sugería la reducción de la dosis de diurético al 50 % al añadir un iSGLT2. Se propone, en su lugar, la evaluación cuidadosa de la volemia del paciente, y ajustar el tratamiento diurético concomitante de acuerdo con esta, al perfil clínico del paciente y a su evolución clínica.

## Propuesta de manejo del diurético al iniciar un iSGLT2



Jackson AM, et al. Dapagliflozin and Diuretic Use in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in DAPA-HF. *Circulation* 2020;142:1040–54.

Gómez-Peralta F, et al. Practical Approach to Initiating SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2017;8:953–62.

## 2.15. En la IC con hipertensión pulmonar, ¿qué aportan los iSGLT2?

*Dr. Javier de Juan Bagudá*

Los iSGLT2 están revolucionando el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares por su demostrado beneficio, tanto en la reducción de mortalidad como hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca o eventos renales, en una amplia población de pacientes. La hipertensión pulmonar secundaria a una elevación en las presiones de llenado del ventrículo izquierdo (tipo 2) es un marcador pronóstico importante de mala evolución clínica de la IC.

Son numerosos los estudios que han demostrado el impacto beneficioso de los iSGLT2 en la IC, tanto con FEVI reducida como preservada, en fase aguda o crónica, pero todavía muchos de los mecanismos por los cuales actúan son desconocidos. Una de las posibles vías sería su efecto sobre la presión arterial pulmonar (PAP).

Un estudio exploratorio observacional de Mullens *et al.* analizó los efectos a corto plazo de dapagliflozina sobre la PAP en pacientes con ICFer y diabetes. Para ello, los pacientes disponían de un sensor de PAP implantado. Se evidenció una reducción significativa de la presión arterial pulmonar media a la semana de iniciar dapagliflozina, con un descenso marcado a partir de segundo día.

Posteriormente el estudio EMBRACE-HF, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, investigó en pacientes con IC (independientemente de la FEVI y si tenían o no diabetes) el efecto de empagliflozina sobre la PAP a las 12 semanas. Como en el estudio anterior, los pacientes tenían implantado un dispositivo de medición continua de la PAP. Se produjo un descenso significativo de la PAP diastólica (objetivo principal) desde la primera semana y con efecto progresivo a lo largo del seguimiento del estudio.

Por tanto, la evidencia previamente mencionada apoya que los iSGLT2 ejerzan un efecto diurético/natriurético y vasodilatador como parte de los mecanismos beneficiosos y de efecto temprano en los pacientes con IC. No obstante, no existe indicación aprobada del uso de iSGLT2 en pacientes con hipertensión pulmonar.

Mullens W, et al. Effects of dapagliflozin on congestion assessed by remote pulmonary artery pressure monitoring. *ESC Heart Fail.* 2020;7:2071–3.

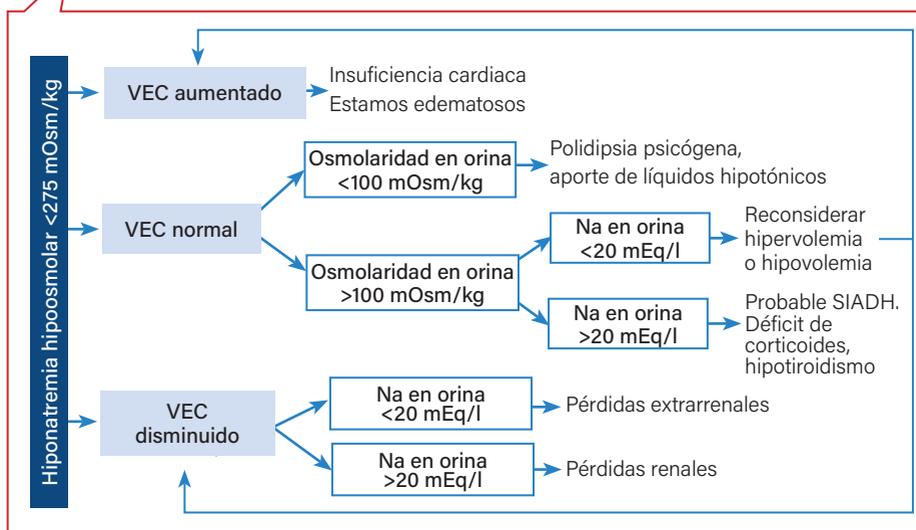
Nassif ME, et al. Empagliflozin Effects on Pulmonary Artery Pressure in Patients With Heart Failure: Results From the EMBRACE-HF Trial. *Circulation.* 2021;143:1673–86.

## 2.16. ¿Se pueden usar los iSGLT2 en pacientes con insuficiencia cardiaca e hiponatremia?

*Dr. Juan Górriz Magaña*

La hiponatremia se define como una concentración de sodio (Na) en plasma  $<135$  mEq/l. A la hora de evaluar la causa de la hiponatremia hay que tener en cuenta la osmolaridad plasmática. La hiponatremia que suele presentarse en pacientes con insuficiencia cardiaca es hipoosmolar con un volumen extracelular aumentado, en forma de ascitis y edema. Se trata, por lo tanto, de una hiponatremia dilucional motivada por retención de líquido, inducida a su vez por un aumento de secreción de vasopresina.

### Algoritmo de estudio de hiponatremia hipoosmolar



Hoy en día, no hay ningún estudio que evalúe específicamente la eficacia y seguridad del uso de iSGLT2 en pacientes con IC (hospitalizada o ambulatoria) coexistiendo con hiponatremia de este perfil. En pacientes ambulatorios los estudios en IC no excluyeron pacientes con hiponatremia dilucional, por lo que pueden ser también utilizados en estos pacientes.

En pacientes hospitalizados se dispone de datos sobre la eficacia y seguridad del uso de empagliflozina en pacientes hospitalizados tras su estabilización por descompensación de IC en el estudio EMPULSE. Los datos presentados son positivos en el objetivo primario combinado (muerte, número de eventos por IC, tiempo a primer evento por IC y cambios en cuestionario de calidad de vida a 90 días), experimentando un beneficio clínico neto de un 36 % superior en el grupo de intervención. Por lo pronto, no se han comunicado aspectos concretos de su efecto sobre la natremia en aquellos pacientes que tuvieran hiponatremia en el momento de la aleatorización.

De lo que sí se dispone de información es sobre el efecto del uso de iSGLT2 sobre la natremia en pacientes con hiponatremia hipoosmolar con volumen extracelular normal, específicamente pacientes con síndrome de secreción inadecuada de ADH/vasopresina (SIADH). El uso de empagliflozina 25 mg/día frente a placebo durante 4 días se asoció a un aumento significativo de natremia. A los 30 días del alta, una menor proporción de pacientes en el brazo de intervención persistían con hiponatremia.

Por tanto, con los datos disponibles, no se excluyó a los pacientes con hiponatremia de los ensayos clínicos con iSGLT2, tanto ambulantes como hospitalizados, por lo que no hay contraindicación para su uso. Tampoco existe información específica sobre la evolución de la natremia tras su introducción. El efecto sobre la natremia de la empagliflozina en pacientes euvolémicos con hiponatremia hipoosmolar hospitalizados indujo una mejoría de esta, sin disponer aún en la literatura de evidencia con pacientes hipervolémicos.

**ACC News Story.** EMPULSE: Empagliflozin vs. Placebo in Improving Outcomes in Acute HF Patients. <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2021/11/08/12/02/sun-430pm-empulse-aha-2021>

**Refardt J, et al.** A Randomized Trial of Empagliflozin to Increase Plasma Sodium Levels in Patients with the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *Am Soc Nephrol.* 2020;31:615–24.

## 2.17. En relación a los pacientes con IC y diabéticos en tratamiento con insulina, ¿en qué medida es necesario modificar el tratamiento basal al introducir los iSGLT2?

*Dr. Martín Cuesta Hernández*

Los beneficios cardiorrenales de los iSGLT2 establecen esta clase terapéutica como el 2º o 3º escalón terapéutico tras metformina cuando el objetivo es controlar la glucemia en pacientes con diabetes tipo 2. El consenso ADA/EASD (*American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes*) establece que en pacientes con diabetes tipo 2 con enfermedad renal crónica o insuficiencia cardíaca, se debe priorizar esta clase terapéutica antes que cualquier otro grupo farmacológico tras la metformina. Esto supone un porcentaje cada vez mayor de pacientes en tratamiento combinado con iSGLT2 y otros anti-diabéticos orales o inyectables, incluyendo insulina. Dado que el efecto hipoglucemiante de esta clase terapéutica es independiente de la reserva insulínica del paciente, se pueden utilizar en todas las fases de la enfermedad.

Es importante desarrollar algoritmos para la prevención de hipoglucemias en los pacientes en tratamiento con otros fármacos hipoglucemiantes. De esta manera, más pacientes se beneficiarán de esta clase terapéutica, identificando pacientes a los que no hace falta ajustar el resto de tratamiento y aquellos que sí es necesario ajustarlo para prevenir hipoglucemias.

No sería preciso inicialmente disminuir las dosis de otros fármacos hipoglucemiantes en:

- ◆ Pacientes mal controlados con HbA<sub>1c</sub> >7 %, aquellos con glucemias capilares habitualmente fuera de objetivos (ayunas >130 mg/dl; glucemia posprandial [2 horas] >180 mg/dl) independientemente de la terapia de base, siempre que no existan hipoglucemias. No se deben utilizar más de 3 fármacos no insulínicos de manera simultánea.
- ◆ Pacientes que alcanzan los objetivos de control metabólico con HbA<sub>1c</sub> <7 %, y glucemias capilares dentro de objetivos, con fármacos cuyas tasas de hipoglucemias son excepcionales en monoterapia o en combinación. A este grupo pertenece la metformina, los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (iDPP4), los análogos del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP1), la pioglitazona o la acarbosa.
- Nota: aunque el riesgo de hipoglucemia sea muy bajo se debe plantear la desescalada farmacológica en DM tipo 2 siempre que con cambios en estilo de vida, pérdida de peso, dieta y ejercicio podamos conseguir los objetivos

de control. Por tanto, en pacientes con HbA<sub>1c</sub> <6 %, si los cambios en los hábitos son o se previenen duraderos, deberíamos plantear retirar secuencialmente en las distintas visitas aquellos fármacos que no hayan demostrado presentar un beneficio cardiovascular (iDPP4, pioglitazona, acarbosa).

- Siempre que retiremos cualquier fármaco es preciso monitorizar la glucemia capilar antes de desayuno, comida y cena, y de manera posprandial a las 2 horas de cada una de las comidas para detectar de manera precoz un empeoramiento del control. Para ello inicialmente se recomendará realizar el automonitoreo 2-3 días a la semana.
- En caso de glucemias en ayunas >130 mg/dl o posprandiales >160-180 mg/dl se debe replantear reintroducir precozmente los fármacos previamente retirados si los cambios en la dieta o el ejercicio no se prevén que vayan a ser efectivos.

**Resumen del manejo del paciente que no precisa cambio en su terapia hipoglucemiante al inicio de cualquier iSGLT2**



Por otro lado, se debe considerar ajustar la terapia hipoglucemiante en pacientes con fármacos que puedan causar hipoglucemias, especialmente si ya las presenta antes de iniciar el tratamiento.

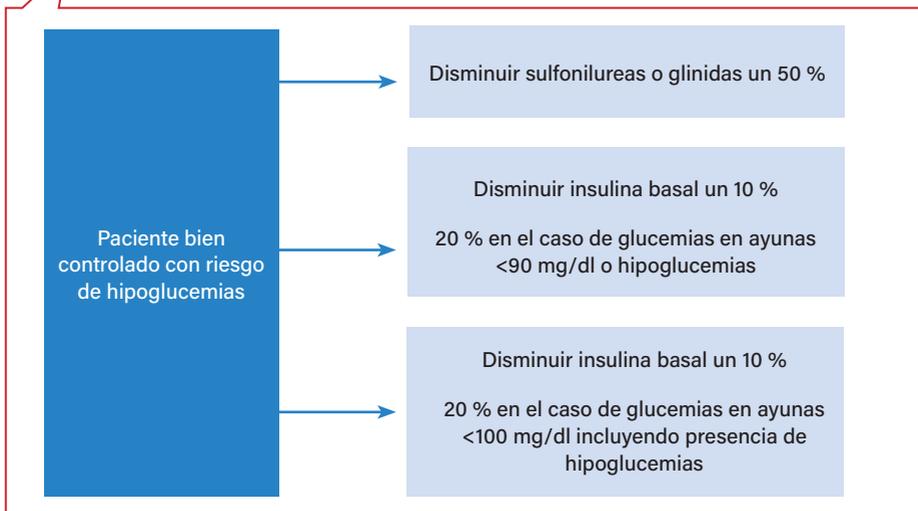
Paciente que alcanza objetivos de control metabólico con HbA<sub>1c</sub> <7 %, glucemias preprandiales <130 mg/dl y posprandiales <180 mg/dl.

- ◆ Con sulfonilureas o glinidas. Se recomienda reducir la dosis de sulfonilureas o glinidas en un 50 %, y posteriormente, en caso de hipoglucemias posprandiales recurrentes (≥2 días a la semana) sin otro desencadenante claro (ayuno, enfermedad intercurrente con baja ingesta de alimentos), se indicará al paciente suspender estos fármacos.

### ◆ Con insulina

- Solo insulina basal o intermedia (glargina, detemir, degludec, NPH): se recomienda reducir un 10 % inicialmente la dosis. En el caso de glucemias en ayunas o preprandiales <90 mg/dl se reducirá un 20 %.
- Con insulina basal e insulina rápida (lispro, aspártica, glusilina): además de la reducción de la insulina basal se reducirá en un 10–20 % la insulina rápida. Especialmente valoraremos un 20 % en el caso de glucemias posprandiales a las 2 horas de las comidas <100 mg/dl antes de iniciar el tratamiento con iSGLT2.
- Se explicará al paciente que debe continuar disminuyendo un 20 % la dosis en el caso de hipoglucemias confirmadas a pesar de estos cambios.
  - Hipoglucemias en ayunas, durante el periodo nocturno o pasadas 3 horas tras la inyección de insulina rápida: disminuir la insulina basal.
  - En las siguientes 2–3 horas tras la inyección de la insulina rápida: disminuir la insulina rápida.

### Resumen del manejo del paciente que no precisa cambio en su terapia hipoglucemiante al inicio de cualquier iSGLT2



**Buse JB**, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020;43:487–93.

**Lam D**, et al. Real-Life Prescribing of SGLT2 Inhibitors: How to Handle the Other Medications, Including Glucose-Lowering Drugs and Diuretics. *Kidney360* 2021;2:742–6.

## 2.18. ¿Qué otros ajustes de fármacos se han de tener en cuenta al administrar iSGLT2 en un paciente con IC?

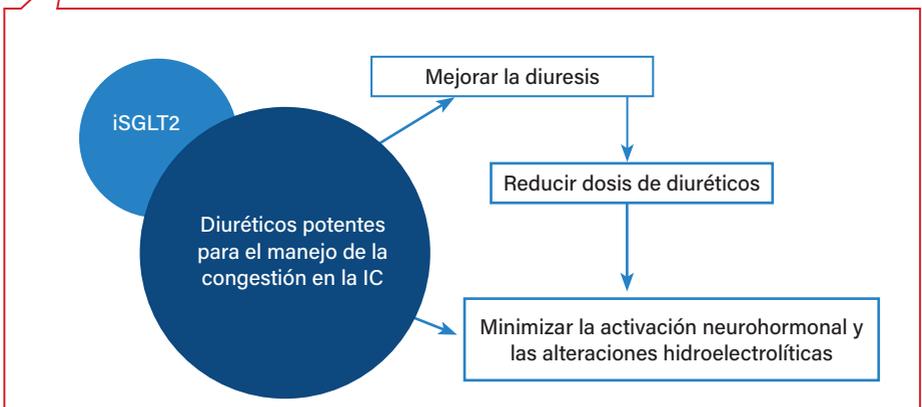
*Dr. Marcos García Aguado*

Uno de los pilares fundamentales del manejo de nuestros pacientes con IC es la congestión. Para su manejo recurrimos a diuréticos potentes, principalmente los del asa y tiazidas. Pero estos diuréticos no han demostrado mejorar la supervivencia, probablemente por la activación neurohormonal secundaria y las alteraciones hidroelectrolíticas secundarias, como la hipopotasemia e hipomagnesemia, responsables de efectos deletéreos cardiovasculares e incremento de morbimortalidad. Por ello, se deben realizar acciones para prevenir las descompensaciones y, siempre que sea posible, reducir la dosis de diuréticos.

Los iSGLT2 se pueden considerar diuréticos modestos por su efecto a nivel del túbulo proximal renal, donde bloquean el SGLT2, induciendo un efecto glucosúrico y natriurético. El efecto glucosúrico es dependiente de la función renal, y se reduce con filtrados  $<60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, pero el efecto natriurético es independiente de la función renal. Por tanto, los iSGLT2 actúan como diuréticos, también en insuficiencia renal. Además, los iSGLT2 restablecen la retroalimentación tubuloglomerular, reduciendo así la presión intraglomerular, evitando la activación del eje neurohormonal. Por otra parte, no generan alteraciones electrolíticas y presentan un efecto uricosúrico.

Afortunadamente, la evidencia científica reciente muestra un efecto sinérgico de los iSGLT2 con los diuréticos del asa. Gracias a este efecto podríamos plantearnos

### Beneficio diurético de los iSGLT2



reducir las dosis de diuréticos «tradicionales», consiguiendo así disminuir la activación del eje neurohormonal, también minimizado por el uso de los iSGLT2.

Los beneficios cardiovasculares alcanzados en los estudios pivotaes con los iSGLT2 se mantuvieron independientemente de la toma o no de diuréticos, y del tipo y dosis de diuréticos. En base a todo ello se puede considerar el uso combinado de los iSGLT2 con los diuréticos, pudiendo permitirnos bajar la dosis de diuréticos tradicionales y aportar beneficios cardiovasculares.

Además, los iSGLT2 no incrementan la excreción de potasio ni de magnesio, y presentan un efecto uricosúrico. Estos aspectos son importantes, puesto que nos facilitan la titulación de otros fármacos pronósticos en IC. Su buen perfil de seguridad y tolerabilidad, sin efecto relevante a nivel de la tensión arterial, facilita el poder alcanzar las dosis objetivo del resto de fármacos pronósticos.

**Griffin M**, et al. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardiorenal Effects. *Circulation* 2020; 142:1028–39.

**Jackson AM**, et al. Dapagliflozin and diuretic use in patients with heart failure and reduced ejection fraction in DAPA-HF. *Circulation*. 2020;142:1040–54.

## 2.19. ¿Qué fármacos cardiológicos pueden interactuar con iSGLT2?

*Dr. Pablo Díez Villanueva*

Las propiedades farmacocinéticas de los iSGLT2 muestran una gran biodisponibilidad oral y un metabolismo basado fundamentalmente en la glucuronidación a nivel hepático, y pobre o nulo a nivel del citocromo (CYP).

Algunos trabajos han analizado las posibles interacciones de este grupo farmacológico con otros fármacos cardiológicos, procediendo la mayor evidencia de estudios en voluntarios sanos, punto para tener en cuenta en pacientes de edad avanzada o en presencia de comorbilidades.

No se han encontrado interacciones clínicamente significativas con estatinas (simvastatina) ni inhibidores del sistema renina-angiotensina (ramipril y valsartán). Dapagliflozina aumenta ligeramente la exposición a simvastatina, hidroclorotiazida aumenta ligeramente los niveles de canagliflozina y torasemida de empagliflozina (esta última no significativa), hallazgos no considerados clínicamente relevantes.

Por su parte, se ha observado un aumento del 20 % en el área bajo la curva (AUC) y un aumento del 36 % en la concentración máxima de digoxina en pacientes también tratados con canagliflozina, lo que condicionaría una monitorización más estrecha de los niveles plasmáticos de este fármaco en estos pacientes.

Los niveles de warfarina (AUC) también parecen verse ligeramente aumentados en pacientes tratados con dapagliflozina, sin que ello se haya asociado a una prolongación del cociente internacional normalizado. El efecto de la administración concomitante de iSGLT2 con anticoagulantes orales de acción directa no se ha estudiado específicamente.

**Scheen AJ.** Drug-drug interactions with sodium-glucose cotransporters type 2 (SGLT2) inhibitors, new oral glucose-lowering agents for the management of type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53:295–304.

Fichas técnicas en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponibles en: <https://cima.aemps.es>



## PRECAUCIONES A TENER EN CUENTA Y MANEJO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

3.1. ¿Qué alteraciones hidroelectrolíticas pueden encontrarse en un paciente tratado con iSGLT2? .....	80
3.2. ¿Qué hacer con el iSGLT2 si el paciente ingresa por una descompensación de IC? .....	82
3.3. ¿Qué hacer con el iSGLT2 si el paciente con IC entra en diálisis? .....	84
3.4. ¿Tienen riesgo de hipoglucemias los pacientes no diabéticos cuando les iniciamos un iSGLT2? .....	85
3.5. Si un paciente con IC en tratamiento con iSGLT2 sigue perdiendo peso a pesar de la retirada de diuréticos, ¿se mantiene el tratamiento con este fármaco? .....	86
3.6. Cuando se inicia un iSGLT2 ¿cada cuánto se recomienda vigilar el filtrado glomerular? .....	88
3.7. ¿En qué perfil de paciente se pueden esperar infecciones genitales/urinarias al administrar un iSGLT2? ¿Cómo abordarlas? .....	90
3.8. ¿Cuándo retirar el iSGLT2 en paciente con IC? ¿Podría reintroducirse? .....	92
3.9. ¿Qué hacer si el paciente ingresa o requiere una cirugía? .....	94

### 3.1. ¿Qué alteraciones hidroelectrolíticas pueden encontrarse en un paciente tratado con iSGLT2?

*Dra. Elvira Barrios Garrido-Lestache*

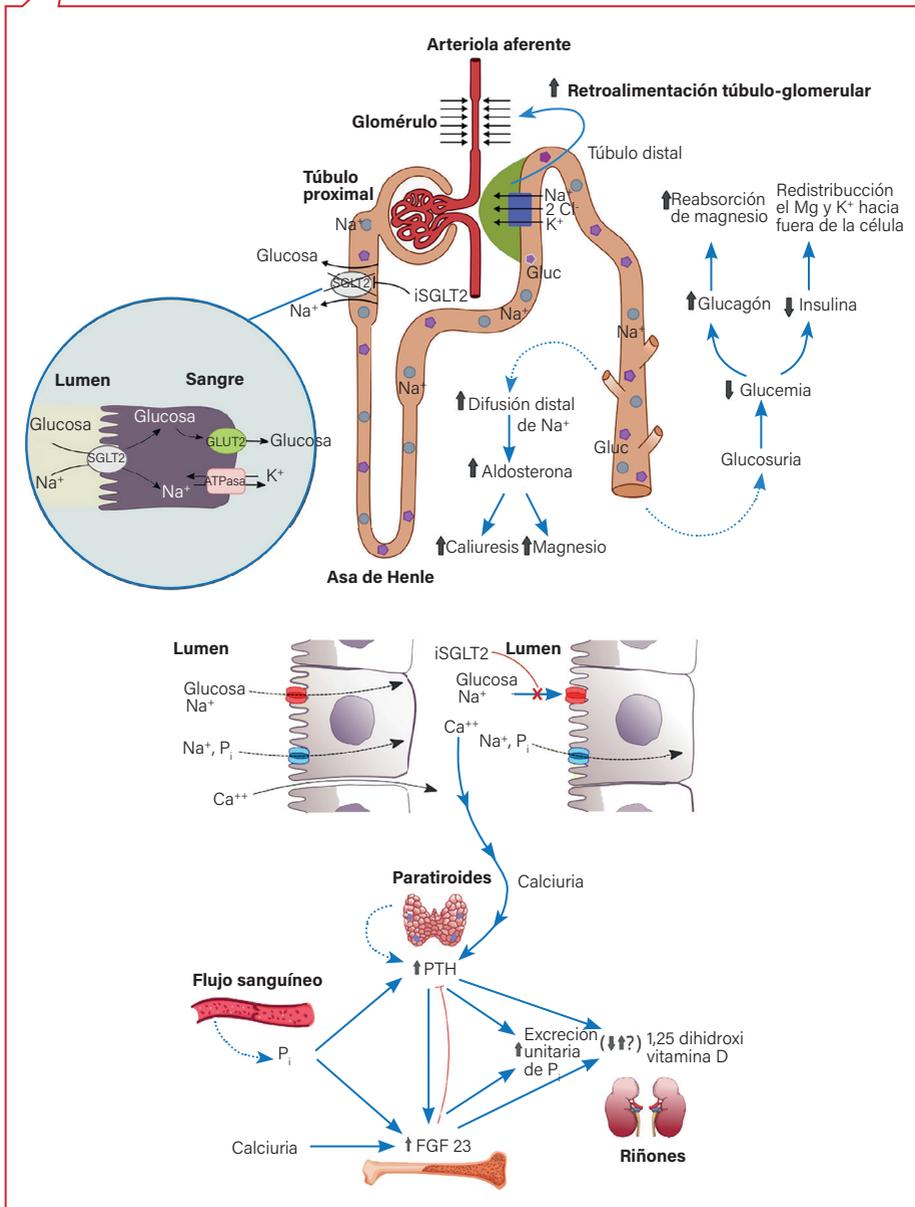
Los estudios con iSGLT2 muestran el perfil de un fármaco seguro, sin embargo, debemos tener presente que además de su efecto en la glucosa, el sodio y el agua influyen en otro tipo de electrolitos como potasio, magnesio y fosfato.

- ♦ Potasio (K) y magnesio (Mg). Aunque el aumento de la excreción urinaria de sodio (Na) se asocia a un aumento en la excreción de K y Mg, el resultado global del tratamiento con iSGLT2 es que no se modifican o solo existe un ligero aumento en sangre debido a otras vías metabólicas: descenso de los niveles y la resistencia a la insulina; aumento de glucagón que favorecen la salida de K y Mg desde las células al espacio extracelular; reabsorción urinaria del Mg; hemoconcentración secundaria a la depleción de volumen; y el efecto de otras condiciones individuales como la disfunción renal o tratamientos concomitantes como los inhibidores del sistema renina-angiotensina (ver figura).

Las modificaciones que podemos esperar son bajas (incrementos de 0,08–0,2 mEq/l para el Mg y K >5,4 mEq/l en un 4,5 % de los pacientes que recibieron canagliflozina), sin bien es cierto que este ligero aumento del Mg se asocia, en parte, a su beneficio cardiovascular, probablemente por la reducción del riesgo de arritmias. La modificación sobre el K nos obliga a su monitorización, especialmente en los pacientes con enfermedad renal o con otros tratamientos o condiciones que predispongan a la hiperpotasemia.

- ♦ Fosfatos. Diferentes estudios, algunos en voluntarios sanos, han demostrado un ligero incremento en los niveles de fosfatos debido a un aumento de su reabsorción en el túbulo proximal unido al Na, ya que su reabsorción junto a la glucosa está bloqueada por el fármaco (ver figura). Esto conlleva un incremento de los niveles de paratohormona y disminución de la vitamina D, aumenta la reabsorción ósea y disminuye la absorción del calcio. El resultado es una menor densidad mineral del hueso y un mayor riesgo de fracturas, no confirmado en los ensayos clínicos ni metanálisis, en relación, probablemente, con otros factores de confusión, como la enfermedad ósea asociada a la DM y la enfermedad renal. No se ha indicado en el momento actual si es necesario hacer un seguimiento especial por el simple hecho de estar tomando esta medicación.

### Posibles mecanismos asociados a las alteraciones en el potasio, magnesio y fosfatos



Filippatos TD, et al. SGLT2 inhibitors-induced electrolyte abnormalities: An analysis of the associated mechanisms. *Diabetes Metab Syndr.* 2018;12:59–63.

Cianciolo G, et al. Mineral and Electrolyte Disorders with SGLT2i Therapy. *JBMR Plus.* 2019;3:e10242.

### 3.2. ¿Qué hacer con el iSGLT2 si el paciente ingresa por una descompensación de insuficiencia cardiaca?

*Dra. Susana del Prado Díaz*

Durante el ingreso por IC, donde predomina la congestión, en general debe mantenerse el iSGLT2; e incluso en aquellos pacientes que aún no están tratados, plantear iniciarlo una vez que el paciente esté estable.

Entre los efectos de los iSGLT2, su efecto diurético podría suponer un beneficio clínico adicional en el enfermo congestivo y realizar una acción coadyuvante al diurético de asa en la depleción de volumen y la descongestión tisular.

Inicialmente, el beneficio de los iSGLT2 se demostró en pacientes con IC estable. Sin embargo, en el ensayo SOLOIST-WHF, en el que administró sotagliflozina\* precozmente en pacientes diabéticos tras un episodio de descompensación de IC (previo al alta y hasta los primeros 3 días tras el alta), se objetivó beneficio en el objetivo primario, un combinado de hospitalización por IC, muerte de causa cardiovascular y visitas urgentes por IC. En cuanto a los efectos secundarios, no se objetivó mayor hipotensión ni deterioro de función renal, aunque sí más hipoglucemias.

El estudio EMPULSE, recientemente publicado, ha evaluado el tratamiento de pacientes con IC aguda, independientemente de la fracción de eyección y de la presencia de diabetes, a los que se trataba con empagliflozina frente a placebo una vez que se encontraban estables durante el ingreso. En él también se evidenció un beneficio clínico a 90 días, sin que hubiese mayor deterioro de función renal, hipotensión, ni hipoglucemias.

Probablemente una excepción a lo expuesto, es decir, un paciente en el que no iniciaríamos el fármaco, o incluso lo retiraríamos, sería el paciente hipotenso e hipoperfundido, en situación de bajo gasto, en el que el tratamiento principal consistirá en mejorar el gasto cardiaco.

Otro tipo de paciente en el que habría que replantear su indicación sería el paciente con fracaso renal agudo *de novo* o agudo sobre crónico, en el que el aclaramiento sea inferior a 25 mg/dl o en aquel en el que el deterioro reciente sea muy importante (no el relacionado con la depleción de volumen al iniciar tratamiento diurético), en cuyo caso habría que esperar a que el paciente alcanzara cierta estabilidad clínica para iniciarlo o reiniciarlo.

Recordamos que entre los criterios de exclusión de SOLOIST-WHF y EMPULSE se encontraba la PAS <100 mmHg o la necesidad de inotrópicos. Es decir, para su administración segura se requiere la estabilidad clínica.

\* Sotagliflozina no está comercializada en España.

**Bhatt DL**, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021;384:117–28.

**Tromp 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;23:826–34.

### 3.3. ¿Qué hacer con el iSGLT2 si el paciente con IC entra en diálisis?

*Dr. Borja Quiroga Gili*

El uso de los iSGLT2 se ha extendido a indicaciones fuera de la propia diabetes, pero también en su indicación relativa al filtrado glomerular. La exclusión de pacientes con enfermedad renal crónica de la ficha técnica obedecía a la falta de efectividad, pero no a su seguridad, por lo que la publicación de nueva evidencia científica incluyendo estas poblaciones ha hecho que se amplíen los rangos de FG autorizados para su uso.

#### Indicaciones actuales de los iSGLT2 según las nuevas fichas técnicas

	G1 (≥90)	G2 (60–89)	G3a (45–59)	G3b (30–44)	G4 (15–29)	G5 (<15)
<b>Empagliflozina</b>	10–25 mg/día	10–25 mg/día	Reducir a 10 mg/día	10 mg/día hasta 20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (solo si IC)	Sin datos	
<b>Canagliflozina</b>	100–300 mg/día	100–300 mg/día	100 mg/día	100 mg/día*	No empezar, pero continuar a 100 mg/día**	
<b>Dapagliflozina</b>	10 mg/día	10 mg/día	10 mg/día	10 mg/día	Comenzar hasta 25 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> y continuar hasta terapia renal sustitutiva	
<b>Ertugliflozina</b>	5–15 mg/día	5–15 mg/día	5–15 mg/día	Sin datos		

G: categoría de filtrado glomerular; \*Solo si A3 (índice albúmina/creatinina en orina >300 mg/g); \*\*Hasta el inicio de terapia renal sustitutiva

Actualmente no existe ninguna evidencia para iniciar estos fármacos cuando el paciente alcanza el estadio de terapia renal sustitutiva (diálisis o trasplante renal). De hecho, debido a su mecanismo de acción, es improbable que los iSGLT2 puedan generar beneficios en dichos pacientes, por lo que las limitaciones de su uso se establecerán de manera definitiva en aquellos pacientes con ERC sin necesidad de diálisis (no así en los pacientes trasplantados renales donde cada vez existe más evidencia para su uso a pesar de que esta indicación no está autorizada en Ficha Técnica).

Por lo tanto, cuando un paciente con IC alcanza el estadio de diálisis, se debe valorar la suspensión de los iSGLT2.

Roy A, Maiti A, et al. Kidney Disease in Type 2 Diabetes Mellitus and Benefits of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: A Consensus Statement. *Diabetes Ther.* 2020;11:2791-2827.

Kanbay M, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for diabetes mellitus control after kidney transplantation: Review of the current evidence. *Nephrology (Carlton)*. 2021 [in press].

### 3.4. ¿Tienen riesgo de hipoglucemia los pacientes no diabéticos cuando les iniciamos un iSGLT2?

*Dr. Ramón Bover Freire*

Empagliflozina y dapagliflozina producen un bloqueo solo parcial del sistema SGLT2 renal, permitiendo, por ello, cierta actividad de reabsorción tubular de glucosa a la sangre. Por ello, no se espera que el uso de estos fármacos, especialmente en paciente no diabéticos, pueda producir hipoglucemias, al actuar por un mecanismo independiente de la vía de la insulina.

En los pacientes sin diabetes se produce cierta glucosuria con el uso de iSGLT2, aunque esta es notablemente inferior que en los pacientes diabéticos. Pero esta no se traduce en hipoglucemia, pues los pacientes no diabéticos tienen una regulación estrecha de los niveles de glucemia sanguínea mediante mecanismos de retroalimentación, debido a la acción complementaria de la insulina y el glucagón. Estos mecanismos están alterados en pacientes con diabetes.

Dado que empagliflozina y dapagliflozina tienen ensayos clínicos que han demostrado su beneficio en pacientes con ICFeR (EMPEROR-Reduced y DAPA-HF, respectivamente), tanto diabéticos como no diabéticos, disponemos de evidencia científica que confirma el riesgo muy bajo de aparición de hipoglucemias en estos pacientes no diabéticos con el uso de cualquiera de estos dos fármacos.

#### Riesgo muy bajo de hipoglucemias con el uso de empagliflozina y dapagliflozina en pacientes con IC no diabéticos

	No diabéticos	Hipoglucemia confirmada* en no diabéticos (fármaco vs. placebo)	Hipoglucemia severa** en no diabéticos (fármaco vs. placebo)
<b>EMPEROR-Reduced (empagliflozina vs. placebo)</b>	50 %	0,3 % vs. 0,3 %	0 % vs. 0 %
<b>DAPA-HF (dapagliflozina vs. placebo)</b>	55 %	No disponible	0 % vs. 0 %

\* Glucemia plasmática  $\leq 70$  mg/dl o que requiere asistencia (administración de carbohidratos o glucagón). \*\* Hipoglucemia que requiere asistencia (administración de carbohidratos o glucagón).

**Anker SD**, et al. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status – Results from the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143:337–49.

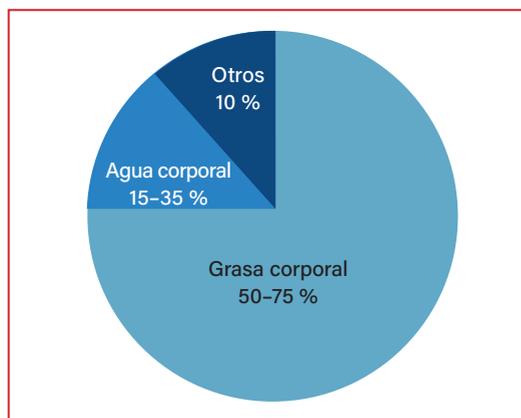
**Petrie MC**, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA*. 2020;323:1353–68.

### 3.5. Si un paciente con IC en tratamiento con iSGLT2 sigue perdiendo peso a pesar de la retirada de diuréticos, ¿se mantiene el tratamiento con este fármaco?

*Dra. Janira Fernández Mondelo*

Los iSGLT2 actúan en la nefrona favoreciendo la natriuresis y la glucosuria, que reduce los niveles de glucosa e insulina en plasma y aumenta las concentraciones de glucagón en ayunas y después de las comidas. La reducción de la concentración de glucosa circulatoria estimula la lipólisis. Como consecuencia de todo lo anterior se produce una pérdida neta de calorías, peso corporal y tensión arterial.

Entre el 50-75 % de la pérdida de peso total obtenida con iSGLT2 se produce a expensas de la grasa corporal (masa grasa corporal total, tejido adiposo visceral y volumen del tejido adiposo subcutáneo) y entre el 15-35 % se debe a la reducción del agua extracelular.



**Pérdida de peso total  
obtenida con iSGLT2**

La disminución inicial de peso puede atribuirse a la pérdida de líquidos asociada a la diuresis osmótica leve, tal y como muestran los resultados del estudio de ipragliflozina (ASSIGN-K), en el que tanto el agua como la grasa corporales disminuyeron significativamente hasta la semana 4. Sin embargo la grasa corporal continuó disminuyendo desde la semana 4 hasta la semana 24, sin que se objetivara ningún cambio significativo en el agua corporal.

En los estudios posteriores sobre el uso de dapagliflozina a largo plazo en pacientes con diabetes tipo 2 se vio que la reducción de la masa grasa se mantuvo hasta 102 semanas de tratamiento.

En las primeras semanas de tratamiento conjunto de iSGLT2 con diuréticos de asa se puede potenciar la depleción de volumen, por lo que es importante controlar la tensión arterial y la volemia y hacer los ajustes de tratamiento pertinentes primando, si es posible, la reducción o retirada del diurético de asa.

Según la evidencia actual, se produce mayor disminución de peso corporal con dosis más altas de iSGLT2.

Por lo tanto, lo ideal sería mantener el tratamiento con iSGLT2 puesto que, pasadas las primeras semanas, la pérdida de peso será fundamentalmente a expensas de la masa grasa. Si la pérdida de peso continúa suponiendo un problema, otra opción sería reducir la dosis del iSGLT2.

**Cai X**, et al. The Association Between the Dosage of SGLT2 Inhibitor and Weight Reduction in Type 2 Diabetes Patients: A Meta-Analysis. *Obesity*. 2018;26:70–80.

**Brown E**, et al. Weight loss variability with SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus and obesity: Mechanistic possibilities. *Obesity Reviews*. 2019;20:816–28.

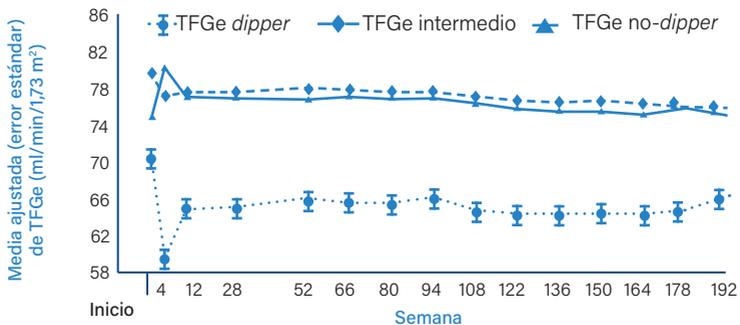
### 3.6. Cuando se inicia un iSGLT2 ¿cada cuánto se recomienda vigilar el filtrado glomerular?

Dr. David Arroyo Rueda

Al iniciar el tratamiento con iSGLT2 se observa, con frecuencia, un ligero aumento de la creatinina sérica que se traduce en una caída del filtrado glomerular. Este hecho se ha atribuido a una reducción de la vasodilatación en la arteriola glomerular aferente. Es decir, el iSGLT2 está atenuando el estado de hiperfiltración asociado a diversas patologías y que contribuye a la progresión de la enfermedad renal.

La caída del FG no es constante, pero cuando se da es, casi siempre, leve. En el ensayo EMPA-REG OUTCOME solo se observó una caída del FG superior al 30 % en el 1,4 % del grupo de empagliflozina (frente al 0,9 % del grupo placebo). En casos de deterioro tan marcado, deben estudiarse otras causas de fracaso renal agudo, como puede ser la hipoperfusión renal por hipovolemia. Fuera de estos casos, el comportamiento del FG tras iniciar el iSGLT2 es trivial. En el subanálisis del mencionado ensayo clínico, independientemente de que el FG se redujera o no al inicio del tratamiento, el impacto positivo del fármaco a nivel cardiovascular y renal fue el mismo, y la función renal se mantuvo estable.

#### Evolución de la función renal según el tipo de variación del FG en el EMPA-REG OUTCOME



(n)

TFGe no-dipper	1357	1357	1201	1065	866	790	686	672	555	429	358	308	268	189	108
TFGe intermedio	1827	1827	1607	1388	1105	1004	900	844	704	550	449	377	338	251	151
TFGe dipper	1258	1258	1120	928	740	655	552	528	437	349	282	233	199	143	78

Por todo ello, no es necesario realizar un seguimiento específico de la evolución del FG al iniciar el tratamiento con iSGLT2. La frecuencia de los controles analíticos vendrá determinada fundamentalmente por el resto de las comorbilidades asociadas (gravedad de la IC, grado de enfermedad renal, coexistencia de alteraciones iónicas, etc.).

**Wanner C**, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:323–34.

**Kraus BJ**, et al. Characterization and implications of the initial estimated glomerular filtration rate 'dip' upon sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Kidney Int.* 2021;99:750–62.

### 3.7. ¿En qué perfil de paciente se pueden esperar infecciones genitales/urinarias al administrar un iSGLT2?

*Dr. Álvaro Sánchez González*

La infección del tracto urinario (ITU) y la infección genital son los eventos adversos más reportados con iSGLT2, con una incidencia de un 1 % aproximadamente cada uno. La mayoría de los casos son leves, pero un 0,1 % pueden ser graves o requerir hospitalización. Se han descrito los siguientes factores de riesgo asociados:

- ◆ Infección genital: sexo femenino, IMC >30 kg/m<sup>2</sup>, historia de infección genital o ITU.
- ◆ ITU: sexo femenino, IMC >35 kg/m<sup>2</sup>, historia de infección genital o ITU, neuropatía concomitante.

#### ¿Cómo abordarlas?

- ◆ Medidas higiénicas y dietéticas de prevención. Consultar precozmente ante la presencia de síntomas.
- ◆ Micosis genital: tratamiento tópico con crema/óvulo. Si no hay respuesta: suspensión transitoria de iSGLT2 y repetir tratamiento tópico o dosis oral única. Si se convierte en recidivante, valor la reducción o retirada del fármaco.
- ◆ Manejo de la ITU:
  - Bacteriuria asintomática: no está indicado el tratamiento.
  - Cistitis: no se recomienda el tratamiento con fosfomicina 3 gramos. En su lugar: cefalosporina oral, nitrofurantoina, trimetoprima-sulfametoxazol o fosfomicina 500 mg durante 5–7 días.
  - Pielonefritis: cefalosporina oral 10 días. Valorar inicio intravenoso (i.v.) o antibiótico de amplio espectro en caso de requerir hospitalización. Descartar obstrucción del tracto urinario.
  - Sepsis: medidas de soporte y antibiótico i.v. de amplio espectro (carbapenem/piperacilina-tazobactam). Descartar obstrucción del tracto urinario.
  - Prostatitis: quinolona oral 14–28 días. Valorar inicio i.v.

- Gangrena de Fournier: desbridamiento quirúrgico y antibiótico de amplio espectro con cobertura anaerobia (carbapenema, piperacilina-tazobactam + vancomicina, cefotaxima + metronidazol).

## ¿Se desaconseja el tratamiento con iSGLT2 en pacientes con historia de ITU?

El uso de iSGLT2 es un factor de riesgo para la aparición de dichos eventos adversos, requiriendo una búsqueda activa de los mismos. Los iSGLT2 aumentan el riesgo de infección genital entre 3 y 5 veces. Con respecto a las infecciones urinarias, su asociación es controvertida y no ha alcanzado significación estadística.

**Lega IC**, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of genital mycotic and urinary tract infection: A population-based study of older women and men with diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21:2394–404.

**Wang M**, et al. Comparison of New Oral Hypoglycemic Agents on Risk of Urinary Tract and Genital Infections in Type 2 Diabetes: A Network Meta-analysis. *Adv Ther.* 2021;38:2840–53.

### 3.8. ¿Cuándo retirar el iSGLT2 en el paciente con IC? ¿Podría reintroducirse?

*Dr. Raúl Crespo Abia*

A pesar de que los iSGLT2 son fármacos fáciles de administrar, ya que no requieren ajuste de dosis ni de posología, además de tener un riesgo bajo de efectos adversos hay que conocer ciertas particularidades para disminuir el riesgo de complicaciones y, de este modo, obtener el mayor beneficio posible.

- ◆ **Infecciones genitourinarias.** La excreción urinaria de glucosa predispone y aumenta el riesgo. En estos pacientes, sobre todo en las mujeres y pacientes diabéticos, es importante la higiene genitourinaria y la detección de síntomas. El tratamiento con iSGLT2 debe suspenderse mientras dura el tratamiento de dicha infección, para luego reintroducirlo o retirarlo de forma definitiva en pacientes con infecciones recurrentes tras el inicio del tratamiento.
- ◆ **Embarazo.** Cuando se detecta un embarazo en una paciente en tratamiento con iSGLT2 es necesario retirarlo, ya que se ha descrito toxicidad renal en segundo y tercer trimestre para el embrión en desarrollo.
- ◆ **Hipoglucemia.** Sobre todo relacionado con tratamiento de base del paciente, especialmente insulina o sulfonilureas. Normalmente se recomienda la retirada de la sulfonilurea o la bajada de dosis de la insulina.
- ◆ **Depleción de volumen** (deshidratación, hipovolemia, hipotensión). Por su mecanismo de acción aumenta la diuresis, por lo que baja la presión arterial, sobre todo en pacientes con hiperglucemia. En enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (ej. gastroenteritis) se recomienda la interrupción temporal del tratamiento hasta que esta se corrija. La reintroducción debe ser progresiva, con control de presión arterial y electrolitos.
- ◆ **Cetoacidosis diabética.** La mayoría de los casos se dan en pacientes que usan intercurrentemente insulina. Debe considerarse en función de la clínica y nunca de la glucemia. En pacientes en los que se sospeche o diagnostique, se debe interrumpir el tratamiento de inmediato e identificar otros factores predisponentes, como los diuréticos. Se puede reiniciar el tratamiento cuando los niveles de cuerpos cetónicos y el estado general del paciente se hayan estabilizado, aunque no se recomienda reiniciarlo en pacientes que

hayan sufrido esta patología durante el tratamiento con iSGLT2, salvo que se descubra otra causa de esta.

- ◆ **Fascitis necrosante, gangrena de Fournier.** De forma excepcional se han descrito casos en la fase poscomercialización. Si esto ocurre, se debe retirar el tratamiento de inmediato e instaurar un tratamiento antibiótico. No se debe reiniciar.

En función de la tensión arterial y la frecuencia cardiaca no debería retirarse el tratamiento con iSGLT2, habrá que buscar aquellos tratamientos hipotensores o cronotropos positivos y negativos que no tengan beneficio pronóstico en IC, para modificarlos o retirarlos, como calcioantagonistas o diuréticos.

[Escobar C](#), et al. Puesta al día sobre el empleo de dapagliflozina en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2021;21:1–9.

[Serenelli M](#), et al. Effect of dapagliflozin according to baseline systolic blood pressure in the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF). *Eur Heart J.* 2020;41:3402–18.

### 3.9. ¿Qué hacer si el paciente ingresa o requiere una cirugía?

*Dra. Julia Gómez Diego*

La cetoacidosis diabética (CAD) es una complicación potencialmente grave relacionada con la diabetes, típicamente la diabetes tipo 1. Se ha descrito una asociación entre el uso de iSGLT2 y la aparición de casos de CAD mediada por diferentes mecanismos fisiopatológicos.

Si bien este cuadro puede presentarse con síntomas clásicos y niveles altos de glucemia, en ocasiones se manifiesta con síntomas inespecíficos y niveles de glucosa en sangre no muy elevados o incluso normales (CAD euglucémica), lo que puede dificultar el diagnóstico y tratamiento de la misma.

Los factores que se han asociado más frecuentemente con el desarrollo de CAD son los siguientes: deshidratación, infecciones, ingesta de alcohol, reducción de peso, mal control diabético, ingresos o cirugía. Es en estos casos en los que debemos descartarlo y plantear el ajuste o suspensión temporal del fármaco.

En relación con este aspecto, recientemente la FDA ha aprobado cambios en la ficha técnica de seguridad de todos los fármacos iSGLT2, que incluyen las siguientes recomendaciones:

- ◆ Suspensión de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina tres días antes de una cirugía programada y de ertugliflozina al menos cuatro días antes.
- ◆ En caso de ingreso por enfermedad grave o intervención quirúrgica urgente el fármaco debe ser interrumpido de forma inmediata.
- ◆ Control de la glucemia en sangre tras la suspensión de los mismos y siempre antes de la intervención quirúrgica.
- ◆ El tratamiento podría reiniciarse cuando el paciente inicie la ingesta oral con adecuada tolerancia tras la cirugía, o hasta que no presente otros factores de riesgo de CAD.

**Liu J**, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:1619-27.

**Douros A**, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and the Risk for Diabetic Ketoacidosis: A Multicenter Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;173:417-25.

## Bibliografía general

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599–726.
2. Buse JB, Wexler DJ, 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;63:221–8.
3. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2020;41:255–323.
4. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: A report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Eur J Card Fail*. 2021;23:352–80.
5. Mullens W, Damman K, Harjola V-P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:137–55.
6. Ficha técnica Forxiga 10 mg: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112795007/FT\\_112795007.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112795007/FT_112795007.html)
7. Ficha técnica Invokana 100 y 300 mg: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113884002/FT\\_113884002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113884002/FT_113884002.html)
8. Ficha técnica Jardiance 10 y 25 mg: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930014/FT\\_114930014.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930014/FT_114930014.html)
9. Ficha técnica Steglatro 5 y 15 mg: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181267002/FT\\_1181267002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181267002/FT_1181267002.html)
10. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–28.
11. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al., for the CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644–57.
12. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al., for the DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347–57.
13. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al., for the CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295–306.
14. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al., for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995–2008.
15. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413–24.
16. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A meta-analysis of the EMPEROR Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396:819–29.
17. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet* 2020;396:121–8.
18. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436–46.
19. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. EMPEROR-preserved trial investigators empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385:1451–61.
20. Green SJ, Butler J, Fonarow GC. Simultaneous or Rapid Sequence Initiation of Quadruple Medical Therapy for Heart Failure-Optimizing Therapy With the Need for Speed. *JAMA Cardiol*. 2021;6:743–4.





