

Novedades de la insuficiencia cardíaca y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2

New developments in heart failure and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors

Pedro J. Tárraga López¹ , Clara Iruela Martínez², Loreto Tárraga Marcos³,
Ángel Arturo López González⁴ , José Ignacio Ramírez Manent⁵ 

1. Profesor Medicina Familia Universidad de Castilla la Mancha

2. Grado Medicina Universidad de Castilla la Mancha

3. Enfermería Hospital de Almansa (Albacete)

4. Profesor ADEMA-Universidad de las Islas Baleares

5. Profesor Medicina Familia Universidad de Islas Baleares

Corresponding author

Ángel Arturo López González

E-mail: angarturo@gmail.com

Received: 9 - XI - 2022

Accepted: 13 - XII - 2022

doi: 10.3306/AJHS.2023.38.02.144

Resumen

Introducción: La insuficiencia cardíaca es un tema de actualidad debido a su crecimiento entre la población, sobre todo de edad avanzada, gracias a los avances en la efectividad de su tratamiento. La insuficiencia cardíaca, según su etiología, puede ser sistólica o diastólica y según la rapidez de instauración de los síntomas, aguda o crónica. Además de las alteraciones anatómicas cardíacas, la activación neurohumoral juega un papel muy importante en el cuadro clínico. Es por ello, que las dianas terapéuticas de los tratamientos más novedosos tienen en cuenta ambos factores.

Objetivos: Revisión de la inclusión y últimas novedades de los iSGLT2 en el tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca según su FEVI y rapidez de la instauración de sus síntomas.

Resultados y discusión: El grupo donde mejor establecidos están los iSGLT2 es el de FEVI reducida. Tanto el estudio DAPA-HF (2019) como el EMPEROR-Reduced (2020) establecen el beneficio de la dapagliflozina y de la empagliflozina en la reducción de hospitalizaciones y mortalidad y por ellos la guía ESC 2021 ya los incluye entre sus recomendaciones para FEVI reducida. Los estudios más novedosos son los que dan un paso más y apuestan por los iSGLT2 en FEVI preservada. El EMPEROR-Preserved (2021) y el DELIVER (fase III) gracias a sus resultados apoyan su uso en este grupo y se espera su incorporación en las próximas guías de la ESC. El EMPA-RESPONSE-AHF (2019) y el EMPULSE TRIAL (2022) estudian su uso en IC aguda con aparentes buenos resultados.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca; FEVI; Dapagliflozina; empagliflozina.

Abstract

Introduction: Heart failure is a current issue due to its growth among the population, especially the elderly, thanks to advances in the effectiveness of its treatment. Heart failure, depending on its etiology, can be systolic or diastolic and depending on the speed of onset of symptoms, acute or chronic. In addition to cardiac anatomical alterations, neurohumoral activation plays a very important role in the clinical picture. For this reason, the therapeutic targets of the most innovative treatments take both factors into account.

Objectives: Review of the inclusion and latest developments of iSGLT2 in the medical treatment of heart failure according to LVEF and speed of onset of symptoms.

Results and discussion: The group where iSGLT2 are best established is that of reduced LVEF. Both the DAPA-HF (2019) and the EMPEROR-Reduced (2020) studies establish the benefit of dapagliflozin and empagliflozin in reducing hospitalizations and mortality, and therefore the 2021 ESC guide already includes them among its recommendations for reduced LVEF. The most innovative studies are those that go one step further and bet on iSGLT2 in preserved LVEF. Thanks to their results, EMPEROR-Preserved (2021) and DELIVER (phase III) support their use in this group and their incorporation in the next ESC guidelines is expected. The EMPA-RESPONSE-AHF (2019) and the EMPULSE TRIAL (2022) study its use in acute HF with apparent good results.

Key words: Heart failure; LVEF; Dapagliflozin; empagliflozin.

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es uno de los problemas sociosanitarios más importantes en la actualidad, cuya incidencia sigue en continuo crecimiento, relacionado con el envejecimiento de la población, una prevalencia creciente de factores de riesgo mal controlados (HTA, DM y obesidad) y un aumento de la supervivencia en pacientes con IC debido a la mejora de los tratamientos. Es la razón cardiovascular más común de ingreso hospitalario entre las personas mayores de 60 años^{1,2}.

Definición y tipos de insuficiencia cardíaca

En términos generales la insuficiencia cardíaca es el estado fisiopatológico en el que algún tipo de disfunción del corazón provoca su incapacidad para bombear sangre en la cantidad necesaria para suplir los requerimientos metabólicos del organismo. A lo largo del siglo XX se ha producido un enorme avance en la comprensión y el conocimiento de la fisiopatología y los mecanismos compensadores que se ponen en marcha cuando un paciente desarrolla insuficiencia cardíaca. Hasta los años 50, la IC era entendida como un cuadro en el que el riñón era incapaz de eliminar la congestión hídrica causada por la disfunción cardíaca (modelo cardiorrenal). En los 70, la monitorización de estos pacientes y el desarrollo del cateterismo cardíaco llevó a explicar la IC por alteraciones en las presiones, los flujos y los gradientes en las distintas cámaras cardíacas y vasculares (modelo hemodinámico) que supuso también cambios en los fundamentos y aplicaciones terapéuticas. A principios de los años noventa, el descubrimiento de la participación del sistema nervioso autónomo y la activación secundaria de varios sistemas endocrinos como fenómenos compensatorios en la IC llevó a idear un modelo neurohormonal. Este modelo se ha mantenido en los últimos 10 años y ha permitido avanzar de manera sustancial en el tratamiento. La época actual está determinada por la investigación de mecanismos moleculares con dianas en muy diferentes localizaciones que contribuirá a una nueva forma de entender la enfermedad y conllevará avances en el tratamiento. Cada uno de estos modelos no sustituye al anterior, sino que lo asume y lo perfecciona^{3,4}.

A continuación, más que una clasificación, vamos a desarrollar los diversos términos que definen este síndrome, que ayuda a acotar el concepto y dan forma a la insuficiencia con la que podemos encontramos.

Insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica

La insuficiencia cardíaca diastólica consiste en que el músculo liso no se relaja lo suficiente o con la suficiente rapidez porque el miocardio está engrosado, hay hipertrofia ventricular que impide el llenado ventricular y

limita que se admita la sangre oxigenada proveniente de los pulmones. La consecuencia es que los volúmenes, y por tanto las presiones retrógradas se elevan ocasionando principalmente síntomas congestivos o retrógrados (edema de miembros y ascitis en lado derecho y edema agudo de pulmón en el izquierdo) y síntomas de bajo gasto o anterógrados (fatigabilidad, intolerancia al ejercicio, debilidad, etc.). Se trata de una insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada o FEVI $\geq 50\%$. Suele predominar en mujeres de edad avanzada y con antecedentes de hipertensión arterial. Por otro lado, tenemos la insuficiencia cardíaca sistólica, que se caracteriza por dilatación de la cavidad y por ende una contracción deficiente que se traduce en una FEVI reducida cuando esta es ≤ 40 o una función del ventrículo izquierdo levemente reducida si la FEVI se encuentra entre el 41% y el 49%. Es la más habitual y predomina en varones de edad media con antecedentes de cardiopatía isquémica. La sintomatología es fundamentalmente de bajo gasto o anterógrada, por hipoperfusión tisular sobre todo del riñón, lo que lleva a la retención de agua y sodio, del músculo esquelético, que causa fatigabilidad, y el cerebro, en el que provoca disminución del nivel de conciencia, aunque con la evolución aparecen también síntomas retrógrados. Hay que tener en cuenta que teóricamente se habla de dos tipos de IC pero que en la mayoría de los pacientes coexisten anomalías de la función sistólica y diastólica independientemente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y que la justificación de esta clasificación radica en la mejora de los resultados en pacientes con FEVI ≤ 40 con el tratamiento y por ello es el clasificador más utilizado en los ensayos clínicos. Igual pasa con la clínica, ambos aspectos de la IC se dan simultáneamente, pero los mecanismos compensadores están más dirigidos a corregir la hipoperfusión tisular por lo que la sintomatología retrógrada o congestiva es más evidente en los pacientes^{3,4,5}.

Insuficiencia cardíaca aguda o crónica

En función de la rapidez de instauración de la insuficiencia cardíaca y de la capacidad de los mecanismos compensadores de ponerse en marcha se distinguen la IC aguda y la crónica.

La insuficiencia cardíaca crónica (ICC) es la forma más habitual de presentación, en esta el inicio de los síntomas es gradual porque los mecanismos compensadores se han puesto en marcha y el paciente puede estar sintomático pero estable. Decimos que la IC crónica esta compensada cuando los mecanismos de compensación permiten que a pesar de la IC el individuo siga vivo.

La insuficiencia cardíaca aguda (ICA) se produce cuando el corazón sufre de forma brusca una lesión ya sea anatómica o funcional (como una rotura de una válvula cardíaca o un infarto agudo de miocardio o infartos masivos que afecten a la pared libre del ventrículo) sin dar tiempo a la aparición de mecanismos compensadores, generando síntomas

severos de congestión (sobre todo el edema pulmonar agudo) o de hipoperfusión (shock cardiogénico), sin que se produzca la acumulación global de fluidos, el aumento de peso y la cardiomegalia característicos de las formas crónicas de IC. La insuficiencia cardíaca aguda deriva en altas tasas de hospitalización y mortalidad hospitalaria siendo una de las principales causas de hospitalizaciones en sujetos mayores de 65 años. La ICA puede ser la primera manifestación de una IC (nueva aparición) o, más frecuentemente, deberse a una descompensación aguda de una IC crónica. En comparación con los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada, aquellos con insuficiencia cardíaca de nueva aparición pueden tener una mortalidad hospitalaria más alta pero tienen tasas más bajas de mortalidad posterior al alta y de rehospitalización^{3,4,5}.

Insuficiencia cardíaca izquierda y derecha

La insuficiencia cardíaca también puede ser el resultado de una disfunción del ventrículo derecho (VD) que se altera en el contexto de una sobrecarga de presión o de volumen y que puede ser secundario a hipertensión pulmonar ocasionada en la mayoría de los casos por un aumento de presiones izquierdas por fallo del ventrículo izquierdo, es decir una insuficiencia cardíaca sistólica que transmite retrógradamente las presiones hacia la circulación pulmonar y que llegados a este punto de la evolución de la IC además de los síntomas anterógrados de hipoperfusión, los síntomas retrógrados se realzan y producen disnea, ortopnea y edema agudo de pulmón. En resumen, la clínica congestiva en el territorio venoso pulmonar se origina en una disfunción izquierda. En cambio, si el origen de la insuficiencia del ventrículo derecho es primario ya sea una hipertensión primaria, un infarto de miocardio derecho, una miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (ARVC) o una valvulopatía los síntomas anterógrados son idénticos a los del lado izquierdo (datos de bajo gasto), pero los retrógrados cambian y se produce la famosa tríada de edema periférico, ingurgitación yugular y hepatomegalia. Es decir, la congestión sistémica se origina en una disfunción derecha. Recalcar que el origen de fallo derecho en la mayoría de ocasiones se debe a fallo izquierdo^{3,4,5}.

Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca

El calcio y los miocitos cardíacos

En situación de normalidad, durante la sístole, en la segunda fase de salida de calcio, el calcio que entró procedente del LEC induce la salida de las reservas de calcio del retículo sarcoplásmico (RS) por medio de los receptores de rianodina (RyR2) que se encuentran en la membrana. Durante la diástole estos receptores deben estar cerrados gracias a la calstabin2 o FKBP12.6. Merecen especial interés pues en la insuficiencia cardíaca los RyR2 son fosforilados por la proteína quinasa A (PKA)

como resultado de la sobreestimulación adrenérgica, la calstabin se separa de los RyR2 y el Ca^{2+} sale del RS. Esta salida aumentada tiene dos consecuencias: la generación de post despolarizaciones tardías que pueden disparar una taquicardia ventricular y provocar la muerte súbita, de aquí la importancia de las arritmias en IC y la disminución de las reservas de calcio el cual también es importante como segundo mensajero en vías de señalización, dentro de las cuales están aquellas que, en la IC, se relacionan con la remodelación cardíaca^{5,6}.

Remodelación cardíaca

Los miocitos cardíacos son células que no tienen capacidad de división por lo que el crecimiento cardíaco se basa en el crecimiento del tamaño celular. A la vez que ocurre este crecimiento también se produce un cambio en la expresión génica de proteínas como el péptido natriurético y proteínas cardíacas fetales y otras no adaptativas que generan fibrosis.

Cuando la hipertrofia es secundaria a una sobrecarga de volumen, el crecimiento de los miocitos ocurre por adición de nuevos sarcómeros en serie, es decir, los miocitos se alargan y el corazón presenta una hipertrofia excéntrica, dilatada, con aumento del radio (IC sistólica). En cambio, cuando la hipertrofia ocurre secundaria a una sobrecarga de presión, los sarcómeros se agregan en paralelo (uno a la par del otro), lo que provoca un engrosamiento de la pared ventricular, una hipertrofia concéntrica que disminuye el radio (IC diastólica). La reserva coronaria está disminuida en la hipertrofia, por lo que aumenta el riesgo de infarto de miocardio.

Generalmente, el inicio de la remodelación cardíaca se produce antes de la sintomatología pues es compensatorio, pero continúa después de la aparición de estos y contribuye sustancialmente en el deterioro del cuadro clínico apareciendo la IC congestiva y las arritmias. La angiotensina II (ANGII), la aldosterona, la endotelina, la vasopresina (ADH) y las citoquinas, son los responsables de esta remodelación^{5,6}.

Activación neurohumoral

En la insuficiencia cardíaca se produce un desbalance entre el gasto cardíaco y las resistencias vasculares periféricas que conduce a la activación de alteración neuroendocrina en la que, el sistema simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), la vasopresina (ADH) y los péptidos natriuréticos^{5,6}.

Sistema adrenérgico

En el comienzo de la disfunción miocárdica se produce la activación del sistema simpático, con el fin de compensar la reducción del gasto cardíaco con un aumento de la frecuencia y la contractilidad. Conforme la IC avanza, el tono simpático aumenta, lo que deteriora el miocardio tanto a nivel estructural como funcional. El origen del deterioro se sitúa en la activación de los receptores β_1 adrenérgicos,

que activan a la PKA la cual como se comentaba anteriormente se encarga de fosforilar ciertas proteínas y modificar su funcionamiento; entre ellas a los receptores RyR2 aumentando la probabilidad de apertura y la salida de Ca del retículo sarcoplásmico, y a los miofilamentos como la troponina I y la proteína C que al ser fosforiladas reducen su sensibilidad al calcio. En cambio, el fosfolamban se encuentra menos fosforilado, lo que significa que la recaptura del Ca²⁺ hacia el RS está disminuida traduciéndose en una depleción del mismo. Todos estos puntos conducen finalmente a un efecto inotrópico negativo

También se ha demostrado que la exposición prolongada de los miocitos a altas concentraciones de catecolaminas, tiene un efecto tóxico que degrada las miofibrillas y aumenta el colágeno^{5,6}.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona

En la IC, tanto la caída de la perfusión renal como la activación del sistema adrenérgico, estimulan la liberación de renina y con ello también la de la angiotensina II (ANGII) y la de la aldosterona. La ANGII produce vasoconstricción periférica y aumenta la liberación de aldosterona y catecolaminas. Todo ello se traduce en daño del endotelio vascular, incremento de los radicales oxidativos intracelulares y en efecto mitógeno sobre los miocitos cardíacos.

La aldosterona genera retención continua de sodio y agua y como resultado de esto, empeoramiento de la congestión. La aldosterona también influye en el estrés oxidativo, en la disminución en la producción de óxido nítrico y en el aumento de la inflamación con fibrosis cardíaca que se traduce en arritmias. El nivel de renina y aldosterona en el plasma de los pacientes con IC, guarda relación con la severidad y el pronóstico de esta patología.

En la insuficiencia cardíaca también se produce una liberación no osmótica de la hormona antidiurética o ADH, aun cuando la natremia es baja, produciendo hiponatremias y favoreciendo la congestión^{5,6}.

Péptido natriurético

En la IC aumentan los niveles sanguíneos tanto del péptido atrial natriurético (PAN) secretado por los miocitos de las aurículas como del péptido cerebral natriurético (PCN) o BNP secretado por los miocitos ventriculares. El primero estaría relacionado con cambios agudos de la IC y el segundo con cambios crónicos y se liberan como consecuencia del aumento y distensión de las cavidades cardíacas. A diferencia de los efectos destructivos de la activación del sistema simpático y del SRAA, las acciones de los péptidos natriuréticos son fisiológicamente beneficiosas pues facilitan la natriuresis, relajan el músculo liso y por ende disminuyen las resistencias vasculares periféricas reduciendo la poscarga y la precarga y contrarrestan la remodelación

cardíaca. Estos efectos beneficiosos se ven reducidos conforme avanza la IC porque su liberación se atenúa con el tiempo y se reducen los receptores, así como también se ven reducidos en pacientes obesos.

La elevación de los péptidos natriuréticos se utiliza para pronóstico y como pruebas diagnósticas iniciales en pacientes con síntomas sugestivos de IC, sobre todo para descartar el diagnóstico, porque una concentración plasmática de BNP <35 pg/mL, o de proANP <40 pmol/L hacen poco probable el diagnóstico de IC. Aunque son bastante útiles hay que tener en cuenta que los péptidos natriuréticos también se pueden ver elevados en la fibrilación auricular, la edad avanzada y la enfermedad renal aguda o crónica^{5,6}.

Alteraciones electrofisiológicas

Debido a los mecanismos comentados anteriormente (la activación de los RyR2, el hiperaldosteronismo) la probabilidad de que se generen arritmias es mucho más alta. La taquicardia ventricular es la causa del 50% de las muertes en la ICC y cerca del 80% de los pacientes con IC sistólica presentan esta arritmia^{5,6}.

Estadía de la insuficiencia cardíaca

La clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA) de 1994⁷ (estadios I a IV) es la herramienta más utilizada para la estratificación del riesgo de IC y determina la elegibilidad para ensayos clínicos y la candidatura para medicamentos y dispositivos. Sin embargo, aunque su uso esté muy extendido debido a la sencillez de su uso y terminología, hay que tener presente que la NYHA es subjetiva, ya que se basa solamente en síntomas y que la clase funcional puede fluctuar rápidamente en descompensaciones, por lo que no se puede utilizar en periodos inestables y que existen otros indicadores de pronóstico para la IC que deben ser tenidos en cuenta sobre todo en IC avanzada a la hora de guiar la selección de trasplantes cardíacos y terapias con dispositivos. Hay estudios que concluyen que la NYHA discrimina mal a los pacientes⁸.

Debidas a estas razones y con el objetivo de poder comprender mejor el proceso evolutivo de la insuficiencia cardíaca las Guías de Práctica Clínica del American College of Cardiology/American Heart Association (ACCF/AHA)⁹ establecieron en 2001 una clasificación en función de los estadios de progresión de la enfermedad más acorde con los conceptos actuales que incluya estadios preclínicos pudiendo identificar a pacientes en etapas precoces con actitud preventiva. En 2020 un comité de redacción compuesto por miembros de la Heart Failure Society of America (HFSa), la Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA/ESC) y la japonesa la Heart Failure Society (JHFS) elaboró un documento en el que se revisaron dichos estadios¹⁰.

Tabla I: Clasificación sintomática de la insuficiencia cardíaca según la New York Heart Association.

CLASE I	No limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
CLASE II	Ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
CLASE III	Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
CLASE IV	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin disconfort. Los síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el disconfort aumenta.

Tabla II: Estadios evolutivos de la insuficiencia cardíaca, según la ACCF/AHA revisados.

EN RIESGO (ESTADIO A)	Paciente en riesgo para IC, pero sin síntomas ni signos de IC. No hay cambios estructurales cardíacos o elevación de los biomarcadores de daño cardíaco
PRE-IC (ESTADIO B)	Pacientes que nunca han mostrado signos o síntomas de IC, pero hay evidencia de uno de los siguientes: 1. Cardiopatía estructural; 2. Función cardíaca anormal; 3. Elevación de péptido natriurético o troponinas cardíacas.
IC SINTOMÁTICA (ESTADIO C)	Pacientes con síntomas y signo de IC causados por cardiopatía estructural o funcional.
IC AVANZADA (ESTADIO D)	Pacientes con cardiopatía estructural avanzada y síntomas acusados de IC, a pesar de tratamiento médico máximo, y que requieren intervenciones especializadas como trasplante, soporte circulatorio externo o cuidados paliativos

Aunque estas etapas de la insuficiencia cardíaca son bien reconocidas entre los profesionales de la salud, no son una nomenclatura muy utilizada. Es menos probable que los pacientes que viven con insuficiencia cardíaca se identifiquen con esta clasificación en comparación con la familiaridad con la FEVI y la carga de síntomas subjetivos (NYHA). En los ensayos clínicos tampoco se han utilizado mucho los estadios evolutivos de la IC, y la mayoría de las estrategias de tratamiento no se guían por ellos¹¹. Una subcategorización muy utilizada en los estudios a la hora de definir los tratamientos recomendados es de acuerdo con la FEVI. Según la actualización citada anteriormente, dicha clasificación sería:

- IC con fracción de eyección reducida (HFrEF) – IC sintomática con FEVI $\leq 40\%$
- IC con fracción de eyección levemente reducida (HFmrEF): IC sintomática con FEVI 41-49% (anteriormente etiquetada como IC con fracción de eyección de rango medio)
- IC con fracción de eyección preservada (HFpEF) – IC sintomática con FEVI $\geq 50\%$
- IC con fracción de eyección mejorada (HFimpEF): una nueva clasificación que se define claramente como IC sintomática con una FEVI inicial $\leq 40\%$, un aumento de ≥ 10 puntos desde la FEVI inicial y una segunda medición de FEVI $>40\%$

No obstante, los objetivos de las diversas clasificaciones no son reemplazarse entre ellas, sino complementarse con la información aportada por cada una.

Diagnóstico de insuficiencia cardíaca

La definición de IC enfatiza que es un síndrome clínico con síntomas y/o signos causados por una anomalía cardíaca estructural y/o funcional y corroborada por

niveles elevados de péptidos natriuréticos y/o evidencia objetiva de congestión pulmonar o sistémica. Por ello, según la última revisión de la ESC (Sociedad Europea de Cardiología)⁵ para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca son necesarios la presencia del síndrome clínico, pero siempre acompañado de evidencia objetiva de disfunción cardíaca, ya que los síntomas individualmente carecen de la precisión necesaria para el diagnóstico. Los síntomas cardinales que nos harían sospechar de IC serían el edema de miembros inferiores con fóvea o signos como la ascitis, la hepatomegalia o el aumento de la presión venosa yugular, la ortopnea, la disnea paroxística nocturna o la disnea de esfuerzo. Las pruebas que confirmarían la IC son:

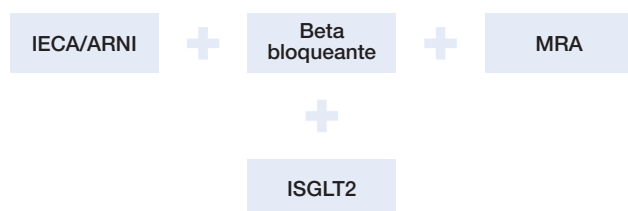
- La medición positiva de péptido natriurético NP; siendo esta la concentración plasmática de péptido natriurético tipo B (BNP) >35 pg/mL o péptido natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP) >125 pg/mL. Si el PN es positivo el diagnóstico de IC es directo. En caso de no obtenerlo;
- El ecocardiograma puede confirmar el diagnóstico y proporcionar la FEVI, necesaria para la clasificación de la IC, así como tamaño de la cámara, HVI o anomalías en el movimiento del miocardio.
- El electrocardiograma también nos puede guiar, pues un ECG normal hace poco probable la IC.
- Se recomienda una radiografía de tórax para investigar otras posibles causas de disnea (p. ej., enfermedad pulmonar). También puede proporcionar evidencia de apoyo de IC si aparece congestión pulmonar o cardiomegalia.
- Se recomiendan investigaciones básicas como urea y electrolitos séricos, creatinina, hemograma completo, pruebas de función hepática y tiroidea para diferenciar la insuficiencia cardíaca de otras afecciones, proporcionar información pronóstica y guiar la terapia potencial.

Tratamiento base de la insuficiencia cardíaca

Los pacientes con IC y FEVr reducida son los que tienen el tratamiento mejor estudiado y definido debido a que son en los que se evidencian mayores cambios.

Como se hablaba en el apartado de fisiopatología, la enfermedad se ve como un síndrome con múltiples mecanismos sistémicos que involucran a la inflamación, al SRAA, el sistema simpático y el endotelio que derivan en síndrome cardio-renal. Es por ello que los principios generales de farmacología en IC FEVr y con una fuerte recomendación en las guías internacionales (IA), y siguiendo la última actualización de la guía ESC 2021⁵ se basan en la modulación del SRAA con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina, sacubitrilo/valsartán (ARNI), beta bloqueantes y antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (MRA) como terapia base fundamental a menos que esté contraindicado. Todos los pacientes sintomáticos con IC FEVr deben recibir estos medicamentos en combinación, preferiblemente en las dosis máximas toleradas debido a la mejora en la supervivencia, la disminución de la mortalidad y de las hospitalizaciones. Además, a menos que este contraindicado, las últimas guías recomiendan el uso de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), dapagliflozina y empagliflozina, agregados a la triada anterior, en todos los pacientes con FEVr independientemente de que sean diabéticos o no.

Tabla III: Triada de fármacos recomendados como terapias fundamentales en IC FEVr.



IECA y los betabloqueantes:

Se recomiendan en todos los pacientes y deben iniciarse lo antes posible porque reducen la mortalidad y la morbilidad. Se comienza con dosis bajas y se elevan hasta las máximas toleradas, hay que tener cuidado con la infradosificación debida a una preocupación excesiva con los efectos adversos como son la hipotensión, la hiperpotasemia o el deterioro de la función renal porque la ocurrencia de estos no disminuye los beneficios en la supervivencia y privan a los pacientes de tratamientos que salvan vidas.

Antagonistas de los mineralocorticoides:

Los MRA, espironolactona o eplerenona, reducen la mortalidad, las hospitalizaciones y la sintomatología, por

ello forman parte de la triada básica de tratamiento de la IC FEVr. La eplerenona es más selectiva y produce menos ginecomastia. Hay que controlar la función renal y el nivel sérico de potasio.

Inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina:

El sacubitrilo/valsartán, es un ARNI que según el ensayo PARADIGM-HF (12), demostró ser superior a enalapril (IECA) en la reducción de las hospitalizaciones y de la mortalidad. Por lo que se recomienda reemplazar el IECA por un ARNI en pacientes con FEVr y sintomáticos

Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2:

El filtrado de glucosa diario en el glomérulo es de aproximadamente 180 g, la cual es reabsorbida en su mayoría por el cotransportador de sodio-glucosa (SGLT). Hay dos isoformas de este cotransportador, SGLT1 Y SGLT2. Los inhibidores de SGLT2 (iSGLT2) son fármacos que reducen la glucosa plasmática al inducir glucosuria. Este mecanismo de acción, además de reducir la glucemia en plasma, corrige una serie de problemas metabólicos y anomalías hemodinámicas que constituyen factores de riesgo de ECV. Diversos estudios que analizaremos a fondo en la discusión han investigado los beneficios de estos fármacos en pacientes con IC FEVr y finalmente la guía ESC 2021 (5) recomienda dapagliflozina o empagliflozina asociado a la triada de IECA/ARNI + Betabloqueante + MRA en pacientes con IC FEVr independientemente de la diabetes.

Otros fármacos a considerar en pacientes con IC FEVr

Diuréticos: Se recomiendan los diuréticos de asa para reducir los signos y síntomas de la congestión, aunque no haya evidencias sobre su efecto en la morbi-mortalidad.

Ivabradina, Inhibidor del canal I f: Reduce la frecuencia cardíaca en el nódulo sinusal, por lo que es necesaria una FC reposo ≥ 75 lpm.

Digoxina: Puede ser útil en el tratamiento de la IC con FA sintomática cuando no haya otras opciones terapéuticas^{1,5}.

Por ello, iniciamos esta revisión proponiéndonos los siguientes objetivos:

- Realizar una revisión de las últimas novedades de sobre los tipos, la fisiopatología, el estadiaje, el diagnóstico y el tratamiento general de la insuficiencia cardíaca.
- Analizar los últimos avances respecto al uso de iSGLT2 en IC y FEVr reducida y preservada
- Analizar los últimos avances respecto al uso de iSGLT2 en IC aguda descompensada

Material y método

Se ha realizado una revisión sistemática utilizando la base de datos científica PubMed. Se escogieron como palabras clave “FEVI”, “heart failure”, “cardiovascular risk” y “SGLT2 inhibitors”.

La fecha de publicación de los artículos utilizados va desde 2004 a 2022, aunque la mayoría de ellos están acotados entre 2018 y 2022, con el fin de proporcionar una información reciente y actualizada.

Los criterios de inclusión de estudios para esta revisión fueron los siguientes: los artículos debían ser metaanálisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados o revisiones sistemáticas. Se escogieron estudios cuyo idioma de publicación fuera inglés o español.

Se desestimaron estudios publicados en revistas de bajo impacto, estudios que se desviaban de los objetivos principales, se centraban en otras patologías o que duplicaban información.

La media de la Escala JADAD fue 3,5/4.

Discusión y resultados

Evidencia en el uso de ISGLT2 en insuficiencia cardíaca y fevi reducida

El Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure (DAPA-HF)¹³ es un ensayo aleatorizado controlado con placebo y publicado en noviembre de 2019 que mostró una reducción en el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca con el uso de dapagliflozina en pacientes con FEVI menor del 40% independientemente de la presencia o ausencia de diabetes. Para ello se seleccionaron 4.744 pacientes y fueron asignados al azar para recibir dapagliflozina 10 mg o un placebo equivalente una vez al día. Los requisitos de elegibilidad de los pacientes incluían:

- Fracción de eyección del 40% o menos + síntomas de clase II, III o IV de la NYHA.
- Nivel plasmático de péptido natriurético tipo B Nterminal pro (NT-proBNP) de al menos 600 pg por mililitro (o ≥ 400 pg por mililitro si habían sido hospitalizados por insuficiencia cardíaca en los 12 meses anteriores).
- Los pacientes debían recibir terapia estándar con dispositivo para insuficiencia cardíaca (un desfibrilador cardioversor implantable, terapia de resincronización cardíaca o ambas) y terapia farmacológica estándar (IECA+ Beta-bloqueante+ MRA). Si el paciente era diabético continuaban con su tratamiento habitual.

Se excluyeron aquellos pacientes que habían sido tratados recientemente con un inhibidor SGLT2, DM1, síntomas de hipotensión o presión arterial sistólica de menos de 95 mm Hg y una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) por debajo de 30 ml por minuto.

Como comentaba en el párrafo anterior, el estudio concluyó que la dapagliflozina redujo tanto las hospitalizaciones que hubieran necesitado terapia intravenosa para el control de las descompensaciones cardíacas como las muertes por causas cardiovasculares, es decir redujo el evento primario del estudio, siendo estas de 386 pacientes (16,3 %) en el grupo de dapagliflozina y en 502 pacientes (21,2 %) en el grupo placebo. El número de pacientes que deberían haber sido tratados con dapagliflozina para prevenir un evento primario fue de 21. Su uso también resultó en menos síntomas de insuficiencia cardíaca.

Estos resultados se dieron de manera homogénea, incluso en los pacientes sin diabetes, aunque se podría destacar que los pacientes con clase de NYHA II tuvieron mejores resultados que los de clase III o IV de la NYHA.

Otro estudio muy esperado que reafirma y completa al anterior es el EMPEROR-Reduced (14), un ensayo doble ciego que se publicó en agosto del 2020 y que analizó el efecto de empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida sobre la mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, en un total de 3.730 pacientes, seguidos durante un tiempo medio de 16 meses. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir empagliflozina 10mg o un placebo equivalente una vez al día.

De la población seleccionada, hay que destacar que la mitad de los pacientes eran diabéticos, el 73% presentaban una FEVI < 30% y el 79% tenían un NT-proBNP > 1.000 pg/ml, con un 18,3% de pacientes en tratamiento con sacubitrilo/valsartán. El 31% tenían implantado un desfibrilador automático implantable (DAI) y un 11,8% terapia de resincronización cardíaca. Además, el 48% tenían un eGFR < 60 ml/min/1,73 m².

En el grupo de empagliflozina, el evento primario (muerte cardiovascular u hospitalización por IC ocurrió en un total de 361 pacientes (19,4%) frente a 462 (24,7%) en el grupo. El efecto de empagliflozina sobre el objetivo primario era independiente de la presencia de diabetes mellitus (DM), del filtrado renal mayor o menor de 60 ml/min/1,73 m², o del tratamiento concomitante con sacubitrilo/valsartán. El número de pacientes que deberían haber sido tratados con empagliflozina para prevenir un evento primario fue de 19.

Además de los beneficios cardiovasculares observados, la empagliflozina desaceleró la tasa anual de reducción

del filtrado renal (eGFR) que fue de $-0,55 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ en el grupo de empagliflozina, frente a $2,28 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ en el brazo placebo. En consecuencia, la capacidad de la empagliflozina para influir favorablemente en la función renal es evidente en pacientes con diabetes, en aquellos con insuficiencia cardíaca y en aquellos con ambas afecciones. Solo las infecciones genitales no complicadas fueron más frecuentes con empagliflozina.

Los hallazgos con empagliflozina se pueden comparar con los efectos de dapagliflozina en el ensayo DAPA-HF con la diferencia de que el ensayo EMPEROR-Reduced cuenta con una población con una fracción de eyección marcadamente más reducida, niveles más elevados de péptidos natriuréticos, más uso de dispositivos y de sacubitrilo/valsartán, obteniendo beneficios muy claros y precoces en relación con la reducción del total de hospitalizaciones por IC a lo largo del seguimiento, y enlenteciendo la progresión de la enfermedad renal.

En conclusión, tanto el estudio EMPEROR-Reduced como el estudio DAPA-HF proporcionan dos opciones válidas que ofrecer a los pacientes con IC FEVl y completar así su tratamiento. Estos fármacos deben implementarse en el tiempo más corto posible que el paciente tolere, para mejorar su esperanza y calidad de vida. Gracias al peso de los resultados de estos estudios, la guía ESC 2021⁵ ya incluye entre sus recomendaciones de tratamiento para pacientes con FEVl reducida a los iSGLT2.

Se excluyeron aquellos pacientes que habían sido tratados recientemente con un inhibidor SGLT2, DM1, síntomas de hipotensión o presión arterial sistólica de menos de 95 mm Hg y una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) por debajo de 30 ml por minuto.

Como comentaba en el párrafo anterior, el estudio concluyó que la dapagliflozina redujo tanto las hospitalizaciones que hubieran necesitado terapia intravenosa para el control de las descompensaciones cardíacas como las muertes por causas cardiovasculares, es decir redujo el evento primario del estudio, siendo estas de 386 pacientes (16,3%) en el grupo de dapagliflozina y en 502 pacientes (21,2%) en el grupo placebo. El número de pacientes que deberían haber sido tratados con dapagliflozina para prevenir un evento primario fue de 21. Su uso también resultó en menos síntomas de insuficiencia cardíaca.

Estos resultados se dieron de manera homogénea, incluso en los pacientes sin diabetes, aunque se podría destacar que los pacientes con clase de NYHA II tuvieron mejores resultados que los de clase III o IV de la NYHA.

Otro estudio muy esperado que reafirma y completa al anterior es el EMPEROR-Reduced¹⁴, un ensayo doble ciego que se publicó en agosto del 2020 y que analizó el efecto de empagliflozina en pacientes con insuficiencia

cardíaca y fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida sobre la mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, en un total de 3.730 pacientes, seguidos durante un tiempo medio de 16 meses. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir empagliflozina 10mg o un placebo equivalente una vez al día.

De la población seleccionada, hay que destacar que la mitad de los pacientes eran diabéticos, el 73% presentaban una FEVl < 30% y el 79% tenían un NT-proBNP > 1.000 pg/ml, con un 18,3% de pacientes en tratamiento con sacubitrilo/valsartán. El 31% tenían implantado un desfibrilador automático implantable (DAI) y un 11,8% terapia de resincronización cardíaca. Además, el 48% tenían un eGFR < 60 ml/min/1,73 m².

En el grupo de empagliflozina, el evento primario (muerte cardiovascular u hospitalización por IC ocurrió en un total de 361 pacientes (19,4%) frente a 462 (24,7%) en el grupo. El efecto de empagliflozina sobre el objetivo primario era independiente de la presencia de diabetes mellitus (DM), del filtrado renal mayor o menor de 60 ml/min/1,73 m², o del tratamiento concomitante con sacubitrilo/valsartán. El número de pacientes que deberían haber sido tratados con empagliflozina para prevenir un evento primario fue de 19.

Además de los beneficios cardiovasculares observados, la empagliflozina desaceleró la tasa anual de reducción del filtrado renal (eGFR) que fue de $-0,55 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ en el grupo de empagliflozina, frente a $2,28 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ en el brazo placebo. En consecuencia, la capacidad de la empagliflozina para influir favorablemente en la función renal es evidente en pacientes con diabetes, en aquellos con insuficiencia cardíaca y en aquellos con ambas afecciones. Solo las infecciones genitales no complicadas fueron más frecuentes con empagliflozina.

Los hallazgos con empagliflozina se pueden comparar con los efectos de dapagliflozina en el ensayo DAPA-HF con la diferencia de que el ensayo EMPEROR-Reduced cuenta con una población con una fracción de eyección marcadamente más reducida, niveles más elevados de péptidos natriuréticos, más uso de dispositivos y de sacubitrilo/valsartán, obteniendo beneficios muy claros y precoces en relación con la reducción del total de hospitalizaciones por IC a lo largo del seguimiento, y enlenteciendo la progresión de la enfermedad renal.

En conclusión, tanto el estudio EMPEROR-Reduced como el estudio DAPA-HF proporcionan dos opciones válidas que ofrecer a los pacientes con IC FEVl y completar así su tratamiento. Estos fármacos deben implementarse en el tiempo más corto posible que el paciente tolere, para mejorar su esperanza y calidad de vida. Gracias al peso de los resultados de estos

estudios, la guía ESC 2021⁵ ya incluye entre sus recomendaciones de tratamiento para pacientes con FEVI reducida a los iSGLT2.

Últimas evidencias en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y FEVI conservada

El grupo de insuficiencia cardíaca y FEVI conservada se envuelve de falta de consenso, empezando por cuál es el punto de corte óptimo de la FEVI para definir el grupo de pacientes con IC sin fracción de eyección manifiestamente reducida. La guía ESC 2021⁵ mantiene el punto de corte de la IC con FEVI preservada en el 50%. Hay que tener en cuenta que este grupo difiere de la IC con FEVI reducida o levemente reducida en que los pacientes son mayores, sobre todo mujeres y que la fibrilación auricular, la enfermedad renal crónica y las comorbilidades no cardiovasculares son más comunes con FEVI preservada que reducida.

Según la guía ESC 2021 ninguno de los grandes ensayos clínicos aleatorizados que se habían realizado hasta el momento había demostrado que algún tratamiento redujese la mortalidad y la morbilidad de manera efectiva en pacientes con IC y FEVIc. A día de hoy sí que hay publicado un estudio que demuestra la reducción de estas dos variables con el uso de inhibidores de SGLT2 (EMPEROR-Preserved), del que hablaremos más adelante, pero cuyas recomendaciones no están incluidas aún en la ESC 2021. Es cierto que se nombra en esta guía la existencia de dichos estudios, por lo que es probable que en próximas actualizaciones aparezcan entre sus recomendaciones.

A pesar de la falta de evidencia sobre tratamientos específicos que modifiquen el curso de la enfermedad en el grupo de FEVIc, dado que la gran mayoría de los pacientes tienen hipertensión o patología coronaria de base, muchos ya están tratados con IECA/ARAII, betabloqueantes o MRA.

La guía señala que las opciones de tratamiento para este grupo están siendo revisadas a medida que se publica la guía y se apoyan en que la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha respaldado el uso de sacubitrilo/valsartán y espironolactona en aquellos con una FEVI ligeramente reducida. Para sacubitrilo/valsartán, esta decisión se basó en el análisis del estudio PARAGON-HF¹⁵, que mostró una reducción de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en aquellos con una FEVI <57%.

Con respecto a la espironolactona, se tomó el estudio TOPCAT¹⁶ que mostró una reducción significativa en el criterio principal de valoración de muerte CV y hospitalización por IC, y posteriormente una reducción significativa en los resultados para aquellos con una FEVI <55%.

Es por todo esto que se ha incorporado en la guía un apartado específico para los pacientes con IC con FEVI ligeramente reducida en el que los que se incluyen los IECA, ARA-II, betabloqueantes, ARM y ARNI como tratamiento con recomendación clase IIb y nivel C.

Finalmente, la ESC 2021 aconseja que el tratamiento de elección en todos los casos debe estar dirigido a reducir los síntomas de congestión con diuréticos. Reducir el peso corporal en pacientes obesos y aumentar el ejercicio debe considerarse en los pacientes apropiados pues mejora la sintomatología.

El campo del tratamiento de la insuficiencia cardíaca con FEVI preservada ha visto una importante incorporación gracias a los buenos resultados del estudio EMPEROR-Preserved¹⁷, es un ensayo doble ciego publicado en agosto de 2021 compuesto por 5.988 pacientes y que analizó el efecto de la empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase NYHA II-IV y una fracción de eyección de más del 40%. El estudio concluyó que el uso de la empagliflozina disminuía la muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca. El seguimiento de los pacientes se extendió por 26 meses y fueron asignados al azar para recibir empagliflozina 10mg una vez al día o placebo añadido a su terapia habitual.

Para la selección de la población, los pacientes debían estar diagnosticados de insuficiencia cardíaca crónica de clase funcional II-IV NYHA con FEVI superior al 40% y elevación demostrada de péptidos natriuréticos medidos con el NT-proBNP mayor a 300 pg/ml en ritmo sinusal o mayor a 900 pg/ml en fibrilación auricular. De la población seleccionada casi la mitad de los pacientes tenían diabetes y la mitad tenía una eGFR de menos de 60 ml por minuto por 1,73 m². Dos tercios de los pacientes tenían una fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 50% o más.

El objetivo primario fue una combinación de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca. Durante el tiempo de seguimiento se produjo el evento primario en 415 de 2.997 pacientes (13,8%) en el grupo de empagliflozina y en 511 de 2.991 pacientes (17,1%) en el grupo de placebo. Este efecto se relacionó principalmente con un menor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en el grupo de empagliflozina, en concreto con un 29% menos de riesgo. El número necesario a tratar para evitar un evento primario fue de 31 pacientes, generando una reducción del riesgo relativo del 21%. Los efectos de la empagliflozina parecieron consistentes en pacientes con o sin diabetes.

Al igual que en el estudio EMPEROR-Reduced¹¹, la velocidad de disminución de la tasa de filtrado glomerular fue más lenta en el grupo de empagliflozina que en el grupo de placebo (1,25 frente a -2,62 ml por minuto

por 1,73 m²) pero, las infecciones genitales y del tracto urinario no complicadas y la hipotensión se informaron con mayor frecuencia con empagliflozina.

Como hemos comentado, el campo de la IC con FEVl está en continuo estudio pues ningún fármaco había resultado favorable en los ensayos clínicos para el objetivo primario, en los que el ingreso por insuficiencia cardíaca suponía el principal problema. La empagliflozina ha supuesto un gran paso, al comprobar que añadiéndola al tratamiento habitual se reduce el riesgo de hospitalización y muerte por IC. Hay que tener en cuenta que EMPEROR-Preserved no muestra tanto beneficio en pacientes con FEVl superior a 60%. Influye que se trate de un grupo de pacientes más añosos, con más sobrepeso, más mujeres y péptidos más bajos que el resto. Por lo que, a día de hoy, se recomienda combinar los buenos resultados de EMPEROR-Preserved con el control de las comorbilidades, el estilo de vida saludable, la rehabilitación cardíaca y la prevención. Se espera que ensayos que se encuentran en curso en la actualidad, como el ensayo DELIVER aclaren las partes más dudosas de los beneficios de estos fármacos en este grupo de pacientes.

El DELIVER¹⁸ es un ensayo en fase III, el cual evalúa los efectos de la administración de 10mg de dapagliflozina en comparación con el placebo sobre la mejora en la hospitalización, la muerte o visitas a urgencias por IC con FEVl ligeramente reducida y conservada.

La población está formada por un total de 6.263 pacientes con una distribución de edad, sexo y clase funcional de la NYHA similar a EMPEROR-Preserved. La presencia de comorbilidades como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo 2, así como el rango de FEVl (media inicial 54,2%) también son similares a EMPEROR-Preserved. Como rasgo diferencial de la población del DELIVER destaca que es el único que ha incluido pacientes con FEVl mejorada (pacientes que en el momento tienen criterios de inclusión, pero que tenían antecedentes de FEVl <40%) y pacientes hospitalizados (1000 participantes estaban hospitalizados o se encontraban dentro de los 90 días posteriores a la hospitalización) en comparación con otros ensayos recientes.

Un rasgo importante del estudio es que se han dividido los pacientes en tres grupos según la FEVl (entre 41 y 49%, entre 50% y 59% y 60% o más) pudiendo estudiar más a fondo las características de cada subgrupo. De esta manera y gracias tanto a la publicación del estudio EMPEROR-Preserved junto con el ensayo DELIVER, probablemente se permita incorporar los inhibidores de la SGLT2 dentro de las recomendaciones de los pacientes con FEVl levemente reducida (entre 41 y 49%).

El DELIVER, al incluir pacientes con FEVl mejorada que no estaban representados en otros estudios, ha abierto

las puertas a un escenario en el que haya un aumento del número de pacientes que mejoren su FEVl gracias a nuevas terapias, en las que se evaluarán los efectos de la dapagliflozina.

En conclusión, el ensayo DELIVER proporciona un importante avance en el ámbito de la evidencia científica para el uso de iSGLT2 en pacientes que no habían estado representados en estudios anteriores.

Insuficiencia cardíaca aguda e iSGLT2

En el campo de la insuficiencia cardíaca aguda los dos estudios más recientes que existen sobre la eficacia del uso de iSGLT2 son el EMPA-RESPONSE-AHF del 2019 y el EMPULSE-TRIAL de 2022.

El EMPA-RESPONSE-AHF¹⁹ es un estudio piloto, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo publicado en noviembre de 2019. En él, 80 pacientes con IC aguda fueron aleatorizados en las primeras 24 horas de la hospitalización a recibir empagliflozina 10mg o placebo durante 30 días. El objetivo primario era evaluar los cambios desde la inclusión hasta el cuarto día utilizando la escala de disnea VAS, la respuesta diurética a la furosemida, la duración de la estancia hospitalaria; y el cambio porcentual de NT-proBNP; y de forma secundaria evaluando los cambios en los eventos clínicos mediante el empeoramiento de la IC que precisara diurético intravenoso o ventilación mecánica, hospitalización por IC o muerte por todas las causas.

La edad media de los pacientes fue de 76 años, 47% tenían IC de nueva aparición y la media de la FEVl fue del 36%. Únicamente, un tercio de los pacientes tenían DM2.

A los 4 días de tratamiento no hubo diferencias significativas entre los pacientes tratados con empagliflozina y placebo en la escala de disnea, en la respuesta diurética a furosemida, en el porcentaje de NT-proBNP o en la duración de la hospitalización, pero su administración fue segura (se registraron 8 eventos adversos serios en el grupo de empagliflozina por 11 en el grupo de placebo) y redujo la incidencia de empeoramiento/hospitalización por IC (4 frente a 13 eventos) o muerte a los 60 días. No se registraron diferencias significativas en la incidencia de eventos renales o genitourinarios entre ambos grupos.

En conclusión, el uso de empagliflozina no tuvo efectos beneficiosos a corto plazo, pero sí hubo mejoría significativa de los eventos clínicos a 60 días, añadido a que se demostró que su uso es seguro, pues no hubo mayor hipotensión ni incidencia de empeoramiento de la función o fallo renales agudo pese a su uso concomitante con dosis elevadas de diuréticos apoya el potencial beneficio de los iSGLT2 en la fase vulnerable de la enfermedad tras una descompensación aguda de IC.

El estudio más novedoso actualmente es el EMPULSE-TRIAL²⁰ publicado en marzo de 2022 en el cual se evalúa la empagliflozina 10 mg en 530 pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda independientemente de la fracción de eyección, con o sin diabetes mellitus. Las características de estos pacientes (70 años, predominantemente varones, NYHA II-III, ProBNP 3200 pg/ml, filtrado glomerular 50 ml/min/m² o 45% diabéticos) son muy parecidas a la población, lo que avala su validez externa y la aplicabilidad a la práctica clínica. Se aleatorizó la toma de empagliflozina 10mg o placebo entre el día 1 y el 5 y se realizó el seguimiento durante 90.

EMPULSE-TRIAL demostró que la empagliflozina es más eficaz que placebo en la reducción de un 36% del objetivo primario, el cual está compuesto por mortalidad cardiovascular, hospitalizaciones por IC o mejoría de la calidad de vida (según el cuestionario de Kansas City). Cuando se desglosan de forma individualizada cada uno de los puntos del objetivo primario, se observa una reducción del 4,2% en la mortalidad por todas las causas en el grupo de empagliflozina en comparación

con el 8,3% en el grupo de placebo, mientras que los eventos de insuficiencia cardíaca ocurrieron en el 10,6% de los del grupo de empagliflozina en comparación con el 14,7% en el grupo de placebo.

Al igual que en el estudio EMPA-REPOSE-AHF no se observaron diferencias en cuanto a hipotensión, cetoacidosis, hipoglucemias o infecciones genitales. Pero sí se observó un beneficio en cuanto a protección renal del fármaco (empeoramiento renal en el 7,7% de los tratados con empagliflozina frente al 12,1% de los tratados con placebo) y una pérdida de peso superior a los 2 kg, lo que constituye un dato muy relevante en el perfil de pacientes analizados, en los que la congestión es un claro marcador pronóstico adverso.

EMPULSE-TRIAL, al igual que EMPA-REPOSE-AHF, respalda la utilización precoz de los fármacos iSGLT2, tanto porque ambos han demostrado que su uso es seguro, como por los beneficios que supone su implementación en el tratamiento de la IC aguda, señalando nuevos beneficios que no se habían visto antes como es la mejora en la congestión.

Conclusiones

iSGLT2 y FEVI reducida

Tabla IV: Estudio DAPA-HF.

Año publicación	2019
Número de pacientes	4744
Fármaco	Dapagliflozina 10mg
Características Población	FEVI <40 NTporBNP mínimo 600 pg/ml Terapia con dispositivo para IC eGFR> 30ml/min
Objetivo Primario	Hospitalización con tto IV o muerte CV
Resultados	16,3% (dapagliflozina) Vs 21,2% (placebo) 21 es el número de pacientes que necesitan ser tratados para evitar 1 evento primario. Independiente de la DM

Tabla V: Estudio EMPEROR-Reduced.

Año publicación	2020
Número de pacientes	3730
Fármaco	Empagliflozina 10mg
Características Población	73% FEVI < 30% 79% NTproBNP > 1000 pg/ml Terapia con dispositivo eGFR > 30ml/min
Objetivo Primario	Hospitalización con tto IV o muerte CV
Resultados	19,4% (empagliflozina) Vs 24,7% (placebo) 19 es el número de pacientes que necesitan ser tratados para evitar 1 evento primario. Independiente de la DM Protección de la función renal

IC más avanzada

Mejores resultados

iSGLT2 y FEVI preservada

Tabla VI: Estudio EMPEROR-Preserved.

Año publicación	2021
Número de pacientes	5988
Fármaco	Empagliflozina 10mg
Características Población	FEVI >40% (2/3 FEVI >50%) NTporBNP >300 pg/ml Clase funcional NYHA II-IV
Objetivo Primario	Hospitalización por IC o muerte CV
Resultados	13,8% (dapagliflozina) Vs 17,11% (placebo) 31 es el número de pacientes que necesitan ser tratados para evitar 1 evento primario. Reducción del 29% en el riesgo de hospitalización. Independiente de la DM Protección renal Más infecciones del tracto urinario no complicadas e hipotensión arterial.

Tabla VII: Estudio DELIVER.

Año publicación	Ensayo en Fase III
Número de pacientes	6263
Fármaco	Dapagliflozina 10mg
Características Población	FEVI >40% (2/3 FEVI >50%) NTporBNP >300 pg/ml Clase funcional NYHA II-IV Pacientes con FEVI mejorada Pacientes hospitalizados Mismas características poblacionales que EMPEROR-Preserved Nuevas inclusiones
Objetivo Primario	Hospitalización por IC o muerte CV
Resultados	División de la población en 3 grupo según FEVI→ Posible nueva incorporación de iSGLT2 en FEVI (41%-49%) Posible aumento del porcentaje de pacientes que mejoren su FEVI Resultados relacionados sobre todo con pacientes no antes representados

iSGLT2 e IC aguda

Tabla VIII: Estudio EMPA-RESPONSE-AHF.

Año publicación	2019
Número de pacientes	80
Fármaco	Empagliflozina 10mg en las primeras 24h tras hospitalización y manteniendo el tratamiento 30 días
Características Población	Hospitalizados por IC Edad media 76 años 47% IC de nueva aparición FEVI media del 36%
Objetivo Primario	Evaluar cambios del 1º día al 4º día mediante: • Escala VAS • Respuesta diurética a furosemida • Duración estancia hospitalaria • Variaciones en el NT-proBNP Eventos a corto plazo
Resultados	No se observan beneficios a corto plazo, pero Sí mejoras en los eventos clínicos a los 60 días. Demostró que su uso es seguro (no hubo empeoramiento de la función renal)

Tabla IX: Estudio EMPULSE-TRIAL.

Año publicación	2022 (marzo)
Número de pacientes	530
Fármaco	Empagliflozina 10mg comenzando entre el 1º y el 5º día de hospitalización con seguimiento durante 90 días
Características Población	Hospitalizados por IC Edad media 70 años NHYA II-III ProBNP 3200 pg/ml FG 50 ml/min 45% DM Características muy similares a la población normal, lo que permite aplicabilidad clínica
Objetivo Primario	Mortalidad cardiovascular. Hospitalización por insuficiencia cardíaca. Mejoría en la calidad de vida (Kansas City) Eventos a largo plazo
Resultados	Empagliflozina demostró una reducción del 36% en el objetivo primario (eventos a largo plazo) Cierto beneficio de protección renal Pérdida de 2 kg de peso→ relacionado con la mejoría en la congestión. Nuevos beneficios, mejoría en congestión y protección renal

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Rossignol P, Hernandez AF, Solomon SD, Zannad F. Heart failure drug treatment. *The Lancet*. 9 de marzo de 2019;393(10175):1034-44.
- Manzano Espinosa L. Manual práctico de manejo integral del paciente con insuficiencia cardíaca crónica [Internet]. 2018 [citado 15 de abril de 2022].
- Segovia Cubero J, Alonso-Pulpón Rivera L, Pereira Moral R, Silva Melchor L. Etiología y evaluación diagnóstica en la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 1 de marzo de 2004;57(3):250-9.
- López GA, Portela MP, Pérez RC, Esteban PP. Insuficiencia cardíaca: concepto, epidemiología, clasificación, etiología y fisiopatología. *Med Programa Form Médica Contin Acreditado*. 2005;9(35):2279-90.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 21 de septiembre de 2021;42(36):3599-726.
- Ulate-Montero G, Ulate-Campos A. Actualización en los mecanismos fisiopatológicos de la insuficiencia cardíaca. *Acta Médica Costarric*. 1 de marzo de 2008;50:5-12.
- El Comité de criterios de la New York Heart Association. Nomenclatura y criterios para el diagnóstico de enfermedades del corazón y grandes vasos. Boston Little Brown Co Páginas 253-256. 1994;
- Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M, et al. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 27 de noviembre de 2019;8(23):e014240.
- Clyde W. Yancy, Mariell Jessup, Biykem Bozkurt et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure.
- Gregorio Gibson et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Step in the Right Direction from Failure to Function. *Am Coll Cardiol* [Internet].
- Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, 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. *J Card Fail*. 1 de marzo de 2021;S1071-9164(21)00050-6.
- McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 11 de septiembre de 2014;371(11):993-1004.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 21 de noviembre de 2019;381(21):1995-2008.
- Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 8 de octubre de 2020;383(15):1413-24.
- Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 24 de octubre de 2019;381(17):1609-20.
- Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 10 de abril de 2014;370(15):1383-92.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 14 de octubre de 2021;385(16):1451-61.
- Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Baseline Characteristics of Patients With HF With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction: DELIVER Trial. *JACC Heart Fail*. marzo de 2022;10(3):184-97.
- Damman K, Beusekamp JC, Boersma EM, Swart HP, Smilde TDJ, Elvan A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail*. abril de 2020;22(4):713-22.
- Tromp J, Ponikowski P, Salsali A, Angermann CE, Biegus J, Blatchford J, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial. *Eur J Heart Fail*. mayo de 2021;23(5):826-34.