



Categoría: Health Sciences and Medicine

REVISIÓN

New perspectives in the treatment of heart failure: the role of SGLT2 inhibitors

Nuevas perspectivas en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: el papel de los iSGLT2

Riber Fabián Donoso Noroña¹  , Nairovys Gómez Martínez¹  , Adisnay Rodríguez Plasencia¹  

¹Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Ambato, Ecuador.

Citar como: Donoso Noroña RF, Gómez Martínez N, Rodríguez Plasencia A. New perspectives in the treatment of heart failure: The role of SGLT2 inhibitors. Salud, Ciencia y Tecnología - Serie de Conferencias. 2023; 2:769. <https://doi.org/10.56294/sctconf2023769>

Enviado: 08-07-2023

Revisado: 12-10-2023

Aceptado: 19-12-2023

Publicado: 20-12-2023

Editor: Dr. William Castillo-González 

ABSTRACT

Heart failure (HF) has been a prevalent chronic disease globally and one of the main causes of mortality historically. A recent study assessed the impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2 inhibitors) on the management of HF. It focused on improving health outcomes and the quality of life of patients. The methodology included a systematic review of clinical and observational trials that compared SGLT2 inhibitors with standard treatments and placebos. The efficacy of SGLT2 inhibitors was examined across various patient subgroups, taking into account variables such as renal and cardiovascular function, vascular resistance, and neurohormonal mechanisms. The results showed that SGLT2 inhibitors significantly improved cardiac and renal function. They also reduced mortality and hospitalizations associated with HF. These benefits were observed in both patients with type 2 diabetes and those without this condition. In conclusion, the study confirmed that SGLT2 inhibitors are a valuable therapeutic option for patients with HF. It highlighted the need to include them in treatment strategies and emphasized the importance of expanding research to better understand the mechanisms, efficacy, and safety of SGLT2 inhibitors in HF, thereby guiding future health policies.

Keywords: Quality Of Life; Vascular Resistance; Health Policies.

RESUMEN

La insuficiencia cardíaca (IC) ha sido una enfermedad crónica prevalente a nivel mundial y una de las principales causas de mortalidad históricamente. Un estudio reciente evaluó el impacto de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) en el manejo de la IC. Se centró en mejorar los resultados de salud y la calidad de vida de los pacientes. La metodología incluyó una revisión sistemática de ensayos clínicos y observacionales que compararon iSGLT2 con tratamientos estándar y placebo. Se examinó la eficacia de los iSGLT2 en diversos subgrupos de pacientes, al tener en cuenta variables como la función renal y cardiovascular, la resistencia vascular y los mecanismos neurohormonales. Los resultados mostraron que los iSGLT2 mejoraron significativamente la función cardíaca y renal. También redujeron la mortalidad y las hospitalizaciones asociadas con la IC. Estos beneficios se observaron tanto en pacientes con diabetes tipo 2 como en aquellos sin esta condición. En conclusión, el estudio confirmó que los iSGLT2 son una opción terapéutica valiosa para pacientes con IC. Destacó la necesidad de incluirlos en las estrategias de tratamiento y subrayó la importancia de expandir la investigación para entender mejor los mecanismos, la eficacia y la seguridad de los iSGLT2 en la IC y con ello guiar a las futuras políticas de salud.

Palabras clave: Calidad de Vida; Resistencia Vascular; Políticas de Salud.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico complejo que resulta de cualquier alteración estructural o funcional del corazón que impide que el ventrículo llene o eyecte sangre eficientemente.⁽¹⁾ Esta condición afecta a millones de personas en todo el mundo y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad,⁽²⁾ especialmente en poblaciones envejecidas.⁽³⁾ La IC no sólo disminuye la calidad de vida, sino que también incrementa significativamente la carga económica sobre los sistemas de salud debido a las hospitalizaciones frecuentes y la necesidad de tratamientos a largo plazo. A continuación, se describen una descripción detallada de la etiología, tipos, fisiopatología, síntomas, diagnóstico, tratamiento y prevención de esta condición médica:

Etiología y tipos

La IC puede clasificarse según la función de eyección del ventrículo izquierdo:

- IC con fracción de eyección reducida (HFrEF): También conocida como insuficiencia cardíaca sistólica, ocurre cuando el músculo cardíaco no puede contraerse adecuadamente, lo que resulta en una baja fracción de eyección.
- IC con fracción de eyección preservada (HFpEF): También conocida como insuficiencia cardíaca diastólica, ocurre cuando el corazón no puede relajarse correctamente durante el período diastólico, lo que dificulta el llenado ventricular.⁽⁴⁾

Los factores de riesgo para desarrollar IC incluyen enfermedad coronaria, hipertensión, diabetes,⁽⁵⁾ obesidad, edad avanzada, y condiciones como miocardiopatías y enfermedades valvulares cardíacas.

Fisiopatología

- En la IC, el daño o la sobrecarga funcional del corazón conduce a un círculo vicioso de remodelación ventricular, donde el corazón intenta compensar el bajo gasto cardíaco mediante mecanismos que incluyen hipertrofia miocárdica y dilatación ventricular. Estos cambios, aunque inicialmente adaptativos, eventualmente se vuelven perjudiciales, al exacerbar la insuficiencia del bombeo cardíaco.
- El desequilibrio en la función del corazón también provoca alteraciones en las vías neurohormonales, como la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático, que, aunque buscan mantener la homeostasis, contribuyen a la progresión de la enfermedad a largo plazo.

Síntomas y diagnóstico

- Los síntomas de la IC pueden incluir dificultad para respirar (disnea), fatiga persistente, edema en tobillos y pies, y congestión pulmonar. El diagnóstico se basa en la evaluación clínica, estudios de imagen como el ecocardiograma, y pruebas como radiografías de tórax, electrocardiogramas (ECG) y análisis de biomarcadores como el péptido natriurético cerebral (BNP).

Tratamiento

- El tratamiento de la IC se centra en aliviar los síntomas, prevenir la progresión de la enfermedad y reducir la mortalidad. Las estrategias incluyen modificaciones en el estilo de vida, como la dieta baja en sal y el ejercicio regular; medicamentos como diuréticos, inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina II, betabloqueantes, y más recientemente, los iSGLT2;⁽⁶⁾ y en casos avanzados, intervenciones como dispositivos de asistencia ventricular o trasplante cardíaco.

Prevención

- La prevención de la IC implica el manejo adecuado de las condiciones subyacentes, como la hipertensión y la enfermedad coronaria, y el mantenimiento de un estilo de vida saludable para minimizar los factores de riesgo cardíacos.

Para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF), el estudio se ha enfocado en los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2).^(7,8) Estos fármacos, inicialmente diseñados para manejar la diabetes tipo 2,⁽⁹⁾ intervienen al bloquear la reabsorción de glucosa en los riñones, lo cual resulta en una mayor excreción de esta a través de la orina.^(10,11) Más allá de su efectividad en el control glucémico, los iSGLT2 han probado ofrecer ventajas cardiovasculares sustanciales.⁽¹²⁾ En individuos afectados por HFrEF, se ha evidenciado que estos medicamentos reducen tanto la mortalidad como las hospitalizaciones debido a la insuficiencia cardíaca,⁽¹³⁾ y esta eficacia se extiende a pacientes tanto con como sin diabetes.

La incorporación de estos fármacos al tratamiento de la IC promete mejorar los resultados terapéuticos y reducir la carga económica de la enfermedad, al enfatizar la necesidad de más investigaciones para comprender plenamente sus beneficios y riesgos.⁽¹⁴⁾ Por tanto, el presente estudio tiene como objetivo general evaluar el impacto y las implicaciones clínicas de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Para ello, se proponen los siguientes objetivos específicos:

- Evaluar la eficacia de los iSGLT2 en reducir mortalidad y hospitalizaciones en pacientes con

insuficiencia cardíaca, al analizar la seguridad y comparar los efectos adversos con tratamientos convencionales.

- Investigar los efectos de los iSGLT2 en la función renal y cardiovascular de pacientes con insuficiencia cardíaca, al incluir aquellos sin diabetes tipo 2 y evaluar los beneficios adicionales en comparación con otras terapias.
- Explorar cómo los iSGLT2 mejoran los resultados en insuficiencia cardíaca, al enfocarse en el impacto en la carga de volumen, resistencia vascular y regulación neurohormonal.

MÉTODOS

El estudio implementó una metodología cualitativa con diseño transversal para analizar los datos. Se aplicaron técnicas analítico-sintéticas, inductivo-deductivas y sistémicas para examinar los ensayos clínicos aleatorizados que investigaban el uso de iSGLT2. Además, se realizó una exhaustiva revisión documental de la literatura existente relacionada con la insuficiencia cardíaca.

La investigación se ha enfocado en evaluar la eficacia y seguridad de los iSGLT2 en pacientes con IC, tanto diabéticos como no diabéticos. Estos estudios incluyen grandes ensayos clínicos que han confirmado la reducción en hospitalizaciones y mejora en resultados cardiovasculares. Por ello, sugiere que los iSGLT2 podrían ser efectivos en combinación con terapias estándares como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, beta-bloqueantes y antagonistas de receptores de mineralocorticoides.

En esta investigación, se efectuó una revisión sistemática y un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados que exploraron la eficacia de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) en el manejo de la insuficiencia cardíaca (IC). Además, se ha enfocado en analizar y en comparar iSGLT2 con placebo o terapias estándar en pacientes con IC, al emplear una metodología rigurosa de revisión y análisis sistemático.

La recopilación de datos se realizó mediante una búsqueda exhaustiva en las bases de datos de PubMed, Embase y Cochrane Library, cubriendo el período de 2018 a 2023. Los términos específicos utilizados para la búsqueda incluyeron “insuficiencia cardíaca” y los nombres de varios iSGLT2 como “canagliflozina”, “dapagliflozina”, “empagliflozina”, “ertugliflozina” y “sotagliflozina”.

Se excluyeron aquellos estudios que no se ajustaban a los criterios, que estaban escritos en idiomas diferentes al inglés, que incluían modelos animales, o que involucraban pacientes con otras patologías cardiovasculares. El estudio adhirió a los principios éticos universales y cumplió con las regulaciones nacionales e internacionales pertinentes para la investigación en seres humanos.

DESARROLLO

La revisión bibliográfica concluye que los iSGLT2 son efectivos para tratar pacientes con insuficiencia cardíaca, especialmente aquellos con fracción de eyección reducida. Esta revisión abarca medicamentos específicos como la dapagliflozina y la empagliflozina, los cuales han mostrado promesa en mejorar los desenlaces cardiovasculares y la supervivencia en estos pacientes. La revisión también destaca la necesidad de entender más a fondo cómo estos fármacos influyen en la función renal y las hospitalizaciones.

La revisión revela que los iSGLT2, incluidos la dapagliflozina y la empagliflozina, reducen de manera significativa tanto la mortalidad, como las hospitalizaciones en pacientes con fracción de eyección reducida, además de mejorar la función renal. Estos hallazgos son cruciales, al considerar que muchos pacientes con insuficiencia cardíaca también enfrentan problemas renales.

No obstante, se observó que la espironolactona no produce mejoras en la mortalidad o las tasas de hospitalización en casos de insuficiencia cardíaca aguda, lo que limita su utilidad en ciertas condiciones clínicas. Contrariamente, el sacubitril/valsartan ha demostrado ser eficaz en pacientes que han sufrido recientemente un infarto de miocardio, al proporcionar una opción valiosa para el tratamiento en estos contextos específicos. A continuación, se exponen los resultados obtenidos de la revisión bibliográfica:

Eficacia de los iSGLT2 en la reducción de la mortalidad y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca

La eficacia de los iSGLT2 en la reducción de la mortalidad y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en pacientes con fracción de eyección reducida, comparados con tratamientos estándar, se ha evaluado en múltiples estudios clínicos y metaanálisis. A continuación, se presentan algunos hallazgos clave de la investigación reciente:

Reducción significativa de eventos cardiovasculares y mortalidad:

- Un estudio analizó los beneficios de los tratamientos combinados que incluyen iSGLT2 en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF). Este análisis comparativo indicó que los iSGLT2, cuando se usan en combinación con otras terapias estándar, ofrecen ganancias significativas en la supervivencia libre de eventos y en la supervivencia general. Se estimó que el tratamiento combinado proporciona hasta 8.3 años adicionales libres de eventos cardiovasculares y hospitalización

por insuficiencia cardíaca, comparado con la terapia convencional.

Efectividad en diversos grupos de pacientes:

- Un meta-análisis que incluyó múltiples ensayos clínicos aleatorizados demostró que los iSGLT2 son efectivos en reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y la mortalidad cardiovascular en pacientes con diferentes grados de fracción de eyección, desde reducida a preservada. Esta revisión concluyó que los iSGLT2 benefician a los pacientes independientemente de la presencia de diabetes.

Comparación con otros tratamientos de insuficiencia cardíaca:

- Otro análisis de red comparó la eficacia de varios tratamientos para la HFrEF, incluidos los iSGLT2. Los resultados indicaron que las combinaciones de tratamientos que incluyen iSGLT2 estaban entre las más efectivas para reducir la mortalidad por todas las causas, la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, en comparación con el placebo y otros tratamientos estándar.

Estos estudios sugieren que los iSGLT2 no solo son efectivos como tratamiento adicional en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, sino que también ofrecen un perfil de seguridad favorable y son bien tolerados. Los beneficios se observan tanto a corto como a largo plazo, lo que refuerza la posición de los iSGLT2 como una opción terapéutica valiosa en el manejo de la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, es importante seguir investigando para entender completamente todos los mecanismos de acción y confirmar estos beneficios en una gama aún más amplia de pacientes.

Perfil de seguridad y tolerabilidad de los iSGLT2 en pacientes con insuficiencia cardíaca

El perfil de seguridad y tolerabilidad de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) en pacientes con insuficiencia cardíaca se ha investigado extensamente, al destacar la eficacia y los efectos adversos más comunes. Aquí se resumen los hallazgos clave:

- **Tolerabilidad y barreras de seguridad:** A pesar de la eficacia comprobada de los iSGLT2 para reducir la mortalidad y la hospitalización por insuficiencia cardíaca, existe una adherencia sub-óptima a las guías clínicas, en parte debido a preocupaciones sobre la tolerabilidad y la seguridad. Los ensayos clínicos han mostrado generalmente un buen perfil de seguridad y tolerabilidad para los iSGLT2 en la insuficiencia cardíaca, aunque la evidencia a nivel de metaanálisis sigue limitada, particularmente en pacientes exclusivamente con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.
- **Comparación con otros tratamientos:** Los iSGLT2 tienen un perfil de seguridad generalmente favorable en comparación con otros tratamientos para la diabetes, como los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). Los efectos adversos comunes incluyen infecciones genitourinarias y cetoacidosis diabética, que pueden ser más prevalentes o severos en pacientes mayores en comparación con los más jóvenes.
- **Efectos adversos comunes:** Los iSGLT2 pueden causar hipoglucemia, hipotensión, amputaciones de extremidades inferiores, fracturas, infecciones genitourinarias y cetoacidosis diabética. Aunque algunos de estos eventos son raros, pueden llevar a complicaciones graves y peligrosas, al subrayar la importancia de un seguimiento estricto de los pacientes.
- **Consideraciones en la práctica clínica:** Los iSGLT2 son bien tolerados y su dosificación diaria sin necesidad de ajustes es conveniente. Esto los convierte en un avance importante en la farmacoterapia para la insuficiencia cardíaca, al proporcionar a los médicos un nuevo enfoque de tratamiento para reducir los resultados clínicos adversos principales.

En síntesis, los iSGLT2 ofrecen un perfil de seguridad y tolerabilidad favorable en el manejo de la insuficiencia cardíaca, con efectos adversos que son manejables en la mayoría de los casos. Sin embargo, la vigilancia continua y el manejo proactivo de los efectos adversos son cruciales para optimizar la seguridad del paciente en el uso clínico de estos medicamentos.

Efectos de los iSGLT2 en la función renal de pacientes con insuficiencia cardíaca.

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) han demostrado tener efectos significativos en la función renal de pacientes con insuficiencia cardíaca, especialmente en aquellos con enfermedad renal crónica asociada. Aquí se resumen los hallazgos clave sobre los efectos renales de los iSGLT2 y cómo estos medicamentos pueden influir en la progresión de la enfermedad renal en comparación con otras terapias:

- **Reducción en la progresión de la enfermedad renal:** Los iSGLT2 han demostrado reducir la progresión de la enfermedad renal en un 45%, con beneficios similares tanto en pacientes con como sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Este beneficio se observa independientemente de la presencia de insuficiencia cardíaca o enfermedad cardiovascular preexistente.

- **Mecanismos de protección renal:** Los iSGLT2 promueven una vasoconstricción arteriolar aferente a través de la retroalimentación tubuloglomerular, al reducir la presión hidrostática capilar glomerular y aliviando el estrés en los podocitos, lo que se traduce en una preservación de la función renal. Además, estos medicamentos promueven la contracción del volumen plasmático y la natriuresis sin inducir activación neurohormonal, lo que puede mejorar la función endotelial y la eficiencia del metabolismo energético.

- **Comparación con otras terapias:** A diferencia de otros tratamientos para la diabetes, los iSGLT2 no solo controlan el nivel de glucosa, sino que también ofrecen beneficios adicionales en la protección renal y cardiovascular. Estos efectos son superiores a los de otros antidiabéticos en términos de reducción de la hospitalización por insuficiencia cardíaca y la progresión de la enfermedad renal. De modo que proporciona un perfil de beneficios ampliado que incluye la mejora de la función renal a lo largo del tiempo.

En síntesis, los iSGLT2 ofrecen beneficios renales significativos en pacientes con insuficiencia cardíaca, al mejorar la función renal y reducir la progresión de la enfermedad renal. Estos beneficios son consistentes en diversos contextos clínicos y superan los ofrecidos por otras terapias estándar. De modo que destaca el papel de los iSGLT2 como un tratamiento integral para pacientes con coexistencia de insuficiencia cardíaca y enfermedad renal.

Impacto de los iSGLT2 en pacientes con insuficiencia cardíaca sin diabetes tipo 2.

En la tabla 1 se resume los efectos positivos y mecanismos de acción de los iSGLT2 en pacientes con insuficiencia cardíaca sin diabetes tipo 2. Por consiguiente, se destaca su papel en la mejora de los resultados cardiovasculares y renales, al proporcionar una base para considerar la inclusión en las estrategias de tratamiento.

Tabla 1. Beneficios cardiovasculares y mecanismos de acción de los iSGLT2 en pacientes con insuficiencia cardíaca sin diabetes tipo 2

Beneficio/Mecanismo	Descripción Detallada
Reducción de hospitalizaciones.	Los iSGLT2 han demostrado reducir significativamente las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en pacientes con y sin diabetes.
Mejora de la función cardiovascular.	Incluyen mejoras en la función vascular, reducción de la presión arterial y cambios positivos en el manejo del sodio tisular.
Efectos metabólicos.	Promoción de cuerpos cetónicos como sustrato energético principal para el corazón y los riñones.
Protección renal.	Reducción del estrés oxidativo, y disminución de los niveles de ácido úrico en suero.
Reducción de la inflamación.	Reducción de la hiperfiltración glomerular y la albuminuria, lo cual es beneficioso para pacientes con insuficiencia cardíaca que comúnmente enfrentan riesgos de enfermedad renal.
Comparación con otras terapias.	Disminución de la inflamación mediada por tejido adiposo y la producción de citoquinas proinflamatorias, lo que contribuye a una mejora en la salud cardiovascular general.
	Los iSGLT2 superan a otros tratamientos convencionales en la reducción de eventos cardiovasculares adversos, particularmente en la hospitalización por insuficiencia cardíaca y la mortalidad cardiovascular. De modo que destaca el valor en el manejo integral de la insuficiencia cardíaca más allá del control de la diabetes.

Mecanismos biológicos subyacentes por los cuales los iSGLT2 mejoran los resultados en la insuficiencia cardíaca

En la tabla 2 proporciona un resumen claro y estructurado de los diversos mecanismos mediante los cuales los iSGLT2 ejercen sus efectos beneficiosos en pacientes con insuficiencia cardíaca. De forma que destaca la utilidad terapéutica más allá del control glucémico y subraya el potencial en la mejora de los resultados cardíacos en esta población de pacientes.

Tabla 2. Mecanismos biológicos subyacentes de los iSGLT2 en la mejora de los resultados en la insuficiencia cardíaca

Categoría de Mecanismo	Descripción de efecto y resultado observado
Reducción de la carga de volumen.	Los iSGLT2 inducen diuresis osmótica, al resultar en una reducción del volumen plasmático y la carga de volumen sobre el corazón. Esta reducción del volumen intravascular mejora las condiciones de carga ventricular, lo que puede aliviar los síntomas de la insuficiencia cardíaca y reducir el riesgo de hospitalización. Esta acción también conduce a una mejora en el manejo del sodio y del agua, crucial en pacientes con insuficiencia cardíaca, particularmente aquellos con congestión.

Mejora en la resistencia vascular.	Los iSGLT2 mejoran la función endotelial y reducen la resistencia vascular periférica, lo que puede contribuir a una disminución en la pos-carga. Estos cambios son beneficiosos para los pacientes con insuficiencia cardíaca, debido que la reducción de la resistencia vascular facilita el trabajo del corazón durante la eyección.
Modulación de vías neurohormonales.	Los iSGLT2 influyen en diversas vías neurohormonales importantes en la insuficiencia cardíaca. Por ejemplo, pueden reducir la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y disminuir los niveles de hormonas adrenérgicas circulantes. Estos efectos ayudan a controlar la progresión de la insuficiencia cardíaca y pueden mejorar la supervivencia.
Impacto en el metabolismo cardíaco.	Los iSGLT2 pueden alterar el metabolismo cardíaco al favorecer la utilización de cuerpos cetónicos como fuente de energía en lugar de ácidos grasos y glucosa. Esto puede mejorar la eficiencia energética del corazón y proteger contra el estrés metabólico en condiciones de insuficiencia cardíaca.

Aportes sobre el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con iSGLT2

Resultados principales: La revisión bibliográfica reveló que los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) ofrecen un potencial terapéutico notable en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, especialmente en aquellos pacientes con fracción de eyección reducida. Los estudios incluidos mostraron consistentemente que los iSGLT2 reducen de manera significativa los eventos cardiovasculares adversos y la mortalidad.

Impacto renal y hospitalización: Además de los beneficios cardiovasculares, se observaron efectos positivos en la función renal y una disminución en las tasas de hospitalización por insuficiencia cardíaca, lo que sugiere un perfil de beneficio amplio asociado con el uso de estos medicamentos.

Mecanismos y futuras investigaciones: Aunque los mecanismos específicos mediante los cuales los iSGLT2 ejercen estos efectos beneficiosos aún no están completamente entendidos, la evidencia sugiere que su implementación podría mejorar significativamente la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Evidencia complementaria:

- **Dapagliflozina:** Se destacó por reducir la mortalidad y hospitalización en pacientes con y sin diabetes, al subrayar la utilidad más allá del manejo glucémico.
- **Sacubitril/Valsartan:** Mostró reducción significativa en la mortalidad y hospitalización después de un infarto de miocardio reciente, al proporcionar una opción válida en contextos post-infarto.
- **Espironolactona:** No mostró mejora en la mortalidad o la hospitalización en insuficiencia cardíaca aguda, al sugerir una eficacia limitada en este subgrupo.

Esta revisión subraya la importancia de los iSGLT2 como una adición efectiva y segura a las terapias existentes para la insuficiencia cardíaca, con evidencia robusta que respalda su uso en la reducción de eventos adversos y mejora de la función renal. La investigación futura debe centrarse en elucidar los mecanismos subyacentes y en explorar el potencial de iSGLT2 en subpoblaciones específicas dentro del espectro de la insuficiencia cardíaca.

RESULTADOS

Los resultados del estudio corroboran la hipótesis de que los iSGLT2 tienen efectos beneficiosos sustanciales sobre los resultados cardiovasculares y renales en pacientes con insuficiencia cardíaca. La reducción significativa en las hospitalizaciones y la mortalidad cardiovascular puede atribuirse a varios mecanismos biológicos. De modo que se incluye la mejora en la diuresis y natriuresis, la optimización de la función endotelial y la reducción de la carga arterial. Estos efectos contribuyen a una disminución en la sobrecarga de volumen y en la resistencia vascular, al facilitar así un mejor manejo de la insuficiencia cardíaca.

Además, el estudio amplía el entendimiento de los mecanismos subyacentes a través de los cuales los iSGLT2 ejercen sus efectos cardioprotectores. Los hallazgos sugieren que los beneficios de los iSGLT2 no se limitan a su capacidad para controlar el azúcar en la sangre, sino que también incluyen efectos directos y beneficiosos sobre el metabolismo cardíaco y renal, la inflamación sistémica, y el estrés oxidativo. Este conocimiento proporciona un fundamento para futuras investigaciones que podrían explorar el uso de iSGLT2 en una gama más amplia de pacientes y configuraciones clínicas.

Además, la discusión sobre la seguridad y la tolerabilidad de los iSGLT2 revela que estos agentes son bien tolerados por la mayoría de los pacientes, con un perfil de efectos secundarios manejable que no compromete su aplicación clínica. Sin embargo, es crucial continuar monitorizando los efectos adversos y ajustar los protocolos de tratamiento para maximizar los beneficios y minimizar los riesgos. Estos resultados apoyan la necesidad de revisar y posiblemente expandir las recomendaciones actuales para el uso de iSGLT2 en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Finalmente, el estudio apunta a la importancia de expandir la investigación a una población más diversa,

al incluir pacientes sin diabetes y aquellos con fracción de eyección preservada. Se identifica una brecha significativa en el conocimiento actual sobre los beneficios de los iSGLT2 en estos subgrupos. De modo que sugiere la necesidad de investigaciones adicionales para proporcionar una evidencia más sólida que respalde el uso clínico de estos medicamentos en un espectro más amplio de pacientes. Por tanto, para solventar estas lagunas y brechas descritas en el estudio, se proponen tres proyectos investigativos:

PROYECTO 1: EXPLORACIÓN DE MECANISMOS Y POTENCIAL DE ISGLT2 EN SUBPOBLACIONES ESPECÍFICAS DE INSUFICIENCIA CARDÍACA.

Alcance: Este proyecto investiga los mecanismos biológicos de los iSGLT2 y su eficacia en subpoblaciones específicas de pacientes con insuficiencia cardíaca. De modo que incluye aquellos con comorbilidades como la diabetes tipo 2 y la enfermedad renal crónica.

Tiempo: 3 años.

Objetivo general: Elucidar los mecanismos subyacentes de los iSGLT2 y evaluar su eficacia y seguridad en diversas subpoblaciones de insuficiencia cardíaca.

Objetivos específicos:

- Identificar los mecanismos de acción de los iSGLT2 en diferentes subgrupos de pacientes con insuficiencia cardíaca.
- Comparar la eficacia de los iSGLT2 en subpoblaciones con y sin diabetes tipo 2.
- Evaluar la seguridad de los iSGLT2 en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica.

Etapas:

- Revisión de literatura y meta-análisis de datos existentes.
- Diseño y ejecución de estudios clínicos específicos para cada subgrupo.
- Análisis de datos y publicación de resultados.

Recursos: Equipamiento de laboratorio, acceso a bases de datos clínicas, personal investigador y fondos para estudios clínicos.

Impacto esperado: Mejorar el conocimiento de cómo los iSGLT2 pueden ser utilizados de manera más efectiva en tratamientos personalizados para la insuficiencia cardíaca.

Personal calificado: Cardiólogos, endocrinólogos, nefrólogos, bioestadísticos, y personal de investigación clínica.

Niveles de aprobación: Comités éticos institucionales y reguladores de salud.

Financiamiento: Solicitudes de subvenciones a organismos nacionales de salud e industria farmacéutica.

Resultados y beneficios: Desarrollo de guías de tratamiento más precisas para el uso de iSGLT2 en pacientes con insuficiencia cardíaca. De forma tal que mejore los resultados clínicos y reduzca los efectos adversos.

Rol de las universidades:

- Coordinación de la investigación,
- Proporcionar infraestructura para estudios clínicos y académicos, y
- Facilitar la colaboración interdisciplinaria.

PROYECTO 2: EVALUACIÓN DE ISGLT2 EN POBLACIONES CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA.

Alcance: Examinar los efectos de los iSGLT2 en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF), al comparar estos resultados con los obtenidos en ensayos clínicos controlados.

Tiempo: 4 años.

Objetivo general: Determinar la eficacia y seguridad de los iSGLT2 en pacientes con HFpEF en entornos menos controlados que los ensayos clínicos de fase III.

Objetivos específicos:

- Investigar los efectos clínicos de los iSGLT2 en pacientes con HFpEF.
- Comparar los resultados con los obtenidos en entornos controlados de ensayos clínicos.
- Identificar factores modificadores de la respuesta al tratamiento en la vida real.

Etapas:

- Reclutamiento de pacientes y colección de datos basales.
- Implementación de un estudio observacional a largo plazo.
- Análisis continuo de datos y reporte de hallazgos.

Recursos: Equipos de seguimiento y monitorización de pacientes, bases de datos de salud, recursos humanos y financieros para la gestión de datos.

Impacto esperado: Obtener una comprensión más realista de la utilidad de los iSGLT2 en la práctica clínica habitual, particularmente en pacientes con HFpEF.

Personal calificado: Investigadores clínicos, cardiólogos, farmacólogos, enfermeros especializados y analistas de datos.

Niveles de aprobación: Comités de ética locales y nacionales, agencias reguladoras.

Financiamiento: Fondos universitarios, subvenciones gubernamentales, colaboración con la industria farmacéutica.

Resultados y beneficios: Ajuste de las directrices clínicas para el tratamiento de HFpEF, basado en evidencia obtenida en condiciones reales.

Rol de las Universidades:

- Liderar la investigación,
- Proveer el soporte técnico y académico, y
- Asegurar la integridad y la ética del estudio.

PROYECTO 3: MONITOREO DE EFECTOS ADVERSOS Y AJUSTE DE PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO DE ISGLT2.

Alcance: Monitorizar y evaluar los efectos adversos de los iSGLT2 en pacientes con insuficiencia cardíaca para ajustar los protocolos de tratamiento y maximizar beneficios mientras se minimizan los riesgos.

Tiempo: 5 años.

Objetivo general: Optimizar los protocolos de tratamiento con iSGLT2 mediante la vigilancia intensiva de efectos adversos y la evaluación de medidas preventivas.

Objetivos Específicos:

- Identificar y cuantificar los efectos adversos asociados con el uso de iSGLT2.
- Desarrollar estrategias para mitigar estos efectos en pacientes con insuficiencia cardíaca.
- Evaluar la efectividad de las intervenciones modificadas en la reducción de riesgos.

Etapas:

- Implementación de un registro de pacientes para seguimiento de efectos adversos.
- Análisis de datos y desarrollo de protocolos mejorados.
- Pruebas de intervenciones y ajustes en cohortes seleccionadas.

Recursos: Sistemas de reporte de eventos adversos, personal de salud entrenado en fármaco-vigilancia, apoyo logístico y financiero para análisis estadísticos.

Impacto esperado: Mejorar la seguridad del tratamiento con iSGLT2, al aumentar la aceptación y eficacia en la práctica clínica.

Personal calificado: Expertos en farmacovigilancia, cardiólogos, farmacólogos, bioestadísticos.

Niveles de Aprobación: Comités de ética de investigación, agencias de salud pública.

Financiamiento: Apoyo de entidades regulatorias, fondos de investigación en salud, colaboraciones industriales.

Resultados y beneficios: Reducción de la incidencia y severidad de efectos adversos, mejora en la gestión de la seguridad del paciente.

Rol de las universidades:

- Coordinar y supervisar el proyecto,
- Proporcionar experticia y recursos para la investigación y análisis de datos, y
- Facilitar la formación continua del personal involucrado.

DISCUSIÓN

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), como dapagliflozina y empagliflozina, han demostrado ser efectivos y seguros en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, al mostrar una reducción significativa en la mortalidad y las hospitalizaciones asociadas a esta condición. Estos beneficios se observan tanto en pacientes con diabetes tipo 2 como en aquellos sin esta condición, con una baja incidencia de efectos adversos, lo que respalda su buena tolerancia y perfil de seguridad.

A diferencia de los iSGLT2, la espironolactona no mostró mejora en la mortalidad o la hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, indicando su limitada eficacia en este grupo. Por otro lado, el sacubitril/valsartan ha sido eficaz en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida post-infarto de miocardio, resaltando su utilidad en situaciones específicas.

Esta revisión bibliográfica destaca la importancia de los iSGLT2 como una opción terapéutica prometedora para mejorar los resultados en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Sin embargo, es importante señalar que los estudios incluidos en esta revisión fueron principalmente ensayos clínicos de fase III, lo que podría limitar la generalización de los resultados a la práctica clínica habitual. Además, la mayoría de los estudios se centraron en pacientes con fracción de eyección reducida. De manera que dejan un vacío en la comprensión del efecto de los iSGLT2 en pacientes con fracción de eyección preservada.

Para extender la aplicación clínica de los iSGLT2, se necesitan más estudios que examinen sus efectos en una

población más amplia, incluidos aquellos con fracción de eyección preservada y en contextos menos controlados que los ensayos clínicos de fase III. Esto ayuda a entender mejor su eficacia y seguridad en la práctica clínica diaria y a determinar su papel en el manejo integral de la insuficiencia cardíaca.

Para ello, se propone una expansión de la investigación mediante los tres proyectos propuestos para superar las deficiencias detectadas en el estudio actual sobre el uso de iSGLT2 en la insuficiencia cardíaca. Al explorar más a fondo los mecanismos, evaluar la eficacia y seguridad en grupos específicos, y monitorizar los efectos secundarios en entornos reales, estos proyectos mejorarían la comprensión de cómo optimizar iSGLT2 para mejores resultados clínicos. Además, ayudarían a refinar los protocolos de tratamiento. De forma que mejoraría la gestión de la insuficiencia cardíaca y la calidad de vida de los pacientes, y proporcionarían una orientación para futuras prácticas clínicas y políticas de salud.

En síntesis, los iSGLT2 representan una terapia innovadora y efectiva para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, con potencial para mejorar significativamente los resultados clínicos en estos pacientes. Su uso podría transformar el enfoque terapéutico de la insuficiencia cardíaca, especialmente en presencia de comorbilidades como la diabetes tipo 2.

Finalmente, la discusión sobre la seguridad y la tolerabilidad de los iSGLT2 revela que estos agentes son bien tolerados por la mayoría de los pacientes, con un perfil de efectos secundarios manejable que no compromete su aplicación clínica. Sin embargo, es crucial continuar monitorizando los efectos adversos y ajustar los protocolos de tratamiento para maximizar los beneficios y minimizar los riesgos. Estos resultados apoyan la necesidad de revisar y posiblemente expandir las recomendaciones actuales para el uso de iSGLT2 en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

CONCLUSIONES

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) han demostrado ser efectivos en mejorar significativamente los resultados en pacientes con insuficiencia cardíaca. De forma tal que han reducido la mortalidad y las hospitalizaciones tanto en individuos con diabetes tipo 2 como en aquellos sin esta condición. Estos beneficios se extienden más allá del control glucémico, lo que sugiere que los iSGLT2 tienen un impacto terapéutico directo sobre la fisiopatología cardiovascular y renal.

Los iSGLT2 influyen en una variedad de mecanismos biológicos que contribuyen a su efectividad en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Entre estos se incluyen la mejora de la función diurética y natriurética, la reducción de la carga de volumen, la disminución de la resistencia vascular y las mejoras en la función endotelial. Además, los iSGLT2 modulan las vías neurohormonales y mejoran el metabolismo energético del corazón, lo que ayuda a preservar la función cardíaca.

Los resultados obtenidos refuerzan la necesidad de incorporar los iSGLT2 en las guías de tratamiento estándar para la insuficiencia cardíaca. De modo que consideren su capacidad para mejorar los resultados clínicos en una amplia gama de pacientes. Además, es esencial continuar la investigación para explorar más a fondo los mecanismos subyacentes de su acción y evaluar su eficacia en subgrupos de pacientes con diferentes características y comorbilidades. De tal forma que podría llevar a una personalización más efectiva del tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Por último, se ha propuesto expandir la investigación a través de tres proyectos para explorar a fondo los mecanismos, la eficacia y la seguridad de los iSGLT2 en la insuficiencia cardíaca, con el objetivo de optimizar tratamientos y orientar futuras políticas de salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. de Juan Bagudá J, Rodríguez Chaverri A, Caravaca Pérez P, Aguilar-Rodríguez F, García-Cosío Carmena MD, Mirabet Pérez S, et al. Patrones de presión arterial de 24 horas en pacientes con insuficiencia cardíaca estable. Prevalencia y factores asociados. *Revista Española de Cardiología*. 2023;76(11):852-61.
2. Santiago-Vacas E, Anguita M, Casado J, García-Prieto CF, González-Costello J, Matalí A, et al. Manejo y tratamiento actual de la insuficiencia cardíaca en unidades acreditadas de cardiología y medicina interna en España. *Revista Clínica Española*. 2023;223(7):405-13.
3. Packer M. Critical examination of mechanisms underlying the reduction in heart failure events with SGLT2 inhibitors: identification of a molecular link between their actions to stimulate erythrocytosis and to alleviate cellular stress. *Cardiovascular Research*. 2020;117(1):74-84.
4. Camafort M, Suárez-Lombrana A, Coloma E. Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y sus diferentes fenotipos. *Revista de la Federación Argentina de Cardiología*. 2023;52(3):111-6.
5. Ferrari F, Martins VM, Scheffel RS, da Silveira AD, Motta MT, Moriguchi EH, et al. The Role of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Heart Failure, Regardless of Diabetes Status: Focus on

Cardiovascular Disease. The Annals of Pharmacotherapy. 2021;55(10):1267-75.

6. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. Nature Reviews Cardiology. 2020;17(12):761-72.
7. Mascolo A, Di Napoli R, Balzano N, Cappetta D, Urbanek K, De Angelis A, et al. Safety profile of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: A brief summary. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2022;9(September):2-8.
8. Yáñez TR, Jiménez LCV, Arnedo RAD, Muñoz JAD, Guette CR, Hernández JDM, et al. Aspectos moleculares y mecanismos de acción de los inhibidores de SGLT-2: más allá del control glucémico. Revista de la Sociedad Ecuatoriana de Nefrología, Diálisis y Trasplante. 2023;11(2):81-90.
9. Scheen AJ. Efficacy / safety balance of DPP-4 inhibitors versus SGLT2 inhibitors in elderly patients with type 2 diabetes. Diabetes & Metabolism. 2021;47(6):3-9.
10. Ferreira FJG, Nogueira RBdSdS, Sousa MNAd, Nogueira TBdSdS. O uso dos inibidores SGLT2 na melhora do desfecho clínico em pacientes com insuficiência cardíaca e doença renal crônica: uma revisão sistemática. Revista Eletrônica Acervo Saúde. 2023;23(2):e11571.
11. Niño MDS, Fernández BF, Ortiz A. Los inhibidores de SGLT2 para la prevención y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. Actualidad en farmacología y terapéutica. 2023;21(1):37-9.
12. Ylenia La P, Cavallari I, Maddaloni E, Alessandro A, Grigioni F. 260 efficacy of sglt2 inhibitors in patients with and without heart failure and across the spectrum of left ventricular ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. European heart journal supplements. 2022;24(supplement_k):2-6.
13. Xiang B, Yu Z, Zhou X. Comparative Efficacy of Medical Treatments for Chronic Heart Failure: A Network Meta-Analysis. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2022;8(January):1-7.
14. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Pedro Ferreira J, Zannad F, 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. The Lancet. 2020;396(July):121-8.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Riber Fabián Donoso Noroña, Nairovys Gómez Martínez, Adisnay Rodríguez Plasencia.

Curación de datos: Riber Fabián Donoso Noroña, Nairovys Gómez Martínez, Adisnay Rodríguez Plasencia.

Análisis formal: Riber Fabián Donoso Noroña, Nairovys Gómez Martínez, Adisnay Rodríguez Plasencia.

Adquisición de fondos: Riber Fabián Donoso Noroña, Nairovys Gómez Martínez, Adisnay Rodríguez Plasencia.

Investigación: Riber Fabián Donoso Noroña, Nairovys Gómez Martínez, Adisnay Rodríguez Plasencia.

Metodología: Riber Fabián Donoso Noroña, Nairovys Gómez Martínez, Adisnay Rodríguez Plasencia.

Administración del proyecto: Riber Fabián Donoso Noroña, Nairovys Gómez Martínez, Adisnay Rodríguez Plasencia.

Recursos: Riber Fabián Donoso Noroña, Nairovys Gómez Martínez, Adisnay Rodríguez Plasencia.

Software: Riber Fabián Donoso Noroña, Nairovys Gómez Martínez, Adisnay Rodríguez Plasencia.

Supervisión: Riber Fabián Donoso Noroña, Nairovys Gómez Martínez, Adisnay Rodríguez Plasencia.

Validación: Riber Fabián Donoso Noroña, Nairovys Gómez Martínez, Adisnay Rodríguez Plasencia.

Visualización: Riber Fabián Donoso Noroña, Nairovys Gómez Martínez, Adisnay Rodríguez Plasencia.

Redacción - borrador original: Riber Fabián Donoso Noroña, Nairovys Gómez Martínez, Adisnay Rodríguez Plasencia.

Redacción - revisión y edición: Riber Fabián Donoso Noroña, Nairovys Gómez Martínez, Adisnay Rodríguez Plasencia.