

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

## SLGT2. Nuevo pilar en el tratamiento de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

## SLGT2. A new paradigm for treatment of heart failure with reduced ejection fraction

María Gabriela Balarezo-García <sup>1\*</sup> , Diego Armando Suárez-Páez <sup>1</sup> , Gabriela Alexandra Villacis-Paredes <sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ambato. Ecuador.

\*Autor para la correspondencia: [ua.mariabalarezo@uniandes.edu.ec](mailto:ua.mariabalarezo@uniandes.edu.ec)

Recibido: 27 de agosto de 2023

Aprobado: 10 de noviembre de 2023

## RESUMEN

**Introducción:** la insuficiencia cardíaca es la incapacidad del corazón para bombear la sangre necesaria para proporcionar los requerimientos metabólicos de los tejidos periféricos y satisfacer las necesidades del cuerpo. Es un síndrome clínico que representa la etapa terminal de varias cardiopatías. **Objetivo:** describir la eficacia y seguridad de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa (SLGT2) en el manejo de pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida. **Método:** se realizó una revisión bibliográfica actualizada, de carácter descriptiva en base de datos de PubMed, Clinical Key, Google Scholar, Medline, Cochrane Library, Web ofScience y Scopus, además se incluyó la información de revistas de alto impacto y estudios clínicos aleatorizados. Para la búsqueda se utilizaron palabras claves como: “insuficiencia cardíaca”, “SLGT2”, “insuficiencia cardíaca sistólica”, “insuficiencia cardíaca diastólica”. Se plantearon como criterios de inclusión publicaciones de los últimos 5 años. **Desarrollo:** los inhibidores del

cotransportador de sodio glucosa tipo 2 contribuyen a la reducción de hospitalizaciones en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida cuando son administrados en conjunto con el tratamiento estándar para esta patología es decir cuando la terapéutica consta con los cuatro pilares para tratar la enfermedad. **Conclusión:** los SGLT2 son nuevos antihiper glucemiantes que han demostrado seguridad y eficacia en cuanto a la disminución de la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones en pacientes con insuficiencia cardiaca.

**Palabras clave:** insuficiencia cardiaca; SLGT2; insuficiencia cardíaca sistólica; insuficiencia cardíaca diastólica

## ABSTRACT

**Introduction:** heart failure is the inability of the heart to pump the blood necessary to provide the metabolic requirements of peripheral tissues and meet the needs of the body. It is a clinical syndrome that represents the terminal stage of several heart diseases. **Objective:** describe the

efficacy and safety of sodium glucose cotransporter (SLGT2) inhibitors in the management of patients with heart failure with reduced ejection fraction. **Method:** an updated bibliographic review of a descriptive nature was carried out in databases from PubMed, Clinical Key, Google Scholar, Medline, Cochrane Library, Web ofScience and Scopus, and information from high-impact journals and randomized clinical studies was also included. Key words such as: “heart failure”, “SLGT2”, “systolic heart failure”, “diastolic heart failure” were used for the search. Publications from the last 5 years were proposed as inclusion criteria. **Development:** sodium glucose

cotransporter type 2 inhibitors contribute to the reduction of hospitalizations in patients with heart failure with reduced ejection fraction when they are administered in conjunction with the standard treatment for this pathology, that is, when the therapy consists of the four pillars to treat the disease. **Conclusion:** SGLT2 are new antihyperglycemic agents that have demonstrated safety and efficacy in terms of reducing cardiovascular mortality and hospitalizations in patients with heart failure.

**Key words:** heart failure; SLGT2; systolic heart failure; diastolic heart failure

#### Cómo citar este artículo:

Balarezo-García MG, Suárez-Páez DA, Villacis-Paredes GA. SLGT2. Nuevo pilar en el tratamiento de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Gac Med Est [Internet]. 2023 [citado día mes año]; 5(1S):e170. Disponible en: <https://revqacetaestudiantil.sld.cu/index.php/gme/article/view/170>

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) se define como la incapacidad del corazón para bombear la sangre necesaria para proporcionar los requerimientos metabólicos de los tejidos periféricos y satisfacer las necesidades del cuerpo, es un síndrome clínico que representa la etapa terminal de varias cardiopatías. Dentro de las causas principales se encuentra la cardiopatía isquémica, hipertensión y fibrilación auricular con una prevalencia mayor en personas de sexo masculino que femenino y una edad media de aparición de 40-75 años. <sup>(1,2)</sup>

La insuficiencia cardíaca es un síndrome heterogéneo, y tanto la determinación de los casos como la categorización de los pacientes en la investigación epidemiológica son un desafío. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) generalmente se considera un marcador fenotípico clínicamente útil que indica los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y la sensibilidad a la terapia. Actualmente, los pacientes con insuficiencia cardíaca se clasifican con mayor frecuencia como insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida <50%, levemente reducida (41-49%), moderadamente reducida (40-35%) y severamente reducida (<35%). <sup>(3)</sup>

Se han propuesto varios criterios clínicos para diagnosticar la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, la prevalencia y la incidencia se estiman idealmente en una muestra aleatoria de la población general, utilizando criterios validados que permanecen sin cambios a lo largo del tiempo e incluyen métodos objetivos (como la medición del péptido natriurético y la ecocardiografía) para evaluar la disfunción cardíaca, una vez ya diagnosticada la insuficiencia cardíaca con FEVI reducida el tratamiento se basa en cuatro

pilares fundamentales, dentro de los cuales están, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), inhibidores del receptor de angiotensina/neprilisina (ARNI), betabloqueantes, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides, inhibidores del cotransportador de sodio glucosa 2 (SLGT2) y diuréticos de ASA. <sup>(3)</sup>

Los inhibidores del SLGT2 son uno de los cuatro fármacos imprescindibles en el manejo de la insuficiencia cardiaca en la práctica clínica diaria debido a que han demostrado reducción de ingresos por insuficiencia cardiaca, arritmias, mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas, independientemente de la función sistólica y la presencia de diabetes mellitus (DM). <sup>(2)</sup>

Los inhibidores del SLGT2 son medicamentos antihiper glucémicos que protegen los riñones y el corazón de los pacientes con o sin diabetes tipo 2 y preservan o reducen la función renal para que no falle. Los mecanismos de protección involucrados incluyen mecanismos dependientes e independientes de la glucosa en sangre, los inhibidores de SLGT2 previenen tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia, con un efecto neto esperado pequeño sobre la hemoglobina glicosilada (HbA1c). <sup>(2)</sup>

Los inhibidores de SLGT2 son la clase farmacológica más reciente de antidiabéticos orales, su acción se basa en el bloqueo de los cotransportadores SLGT2 sodio-glucosa que se encuentran en la membrana luminal de las células del túbulo contorneado proximal. Reducen las tasas de hiperglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 al disminuir la reabsorción renal de glucosa, aumentando así la excreción urinaria de glucosa. <sup>(3)</sup>

Los SLGT2 no interfieren con la acción y secreción de insulina, su eficacia no disminuye con el paso del tiempo, a diferencia de otros fármacos, porque su efecto es independiente de la célula. Son bien tolerados, seguros y tienen riesgo bajo de hipoglucemia y efecto cardioprotector. Se han demostrado reducciones significativas en HbA1c junto con disminución de glucosa sérica en ayuno y postprandial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Aparte del efecto diurético de los inhibidores SLGT2, existen otros factores, como la pérdida de peso, la reducción de la rigidez arterial, el estrés oxidativo, la inflamación y el tono de nervios simpáticos, así como aumento en la retroalimentación túbulo-glomerular. Estos factores forman parte de la protección cardiorrenal. <sup>(1)</sup>

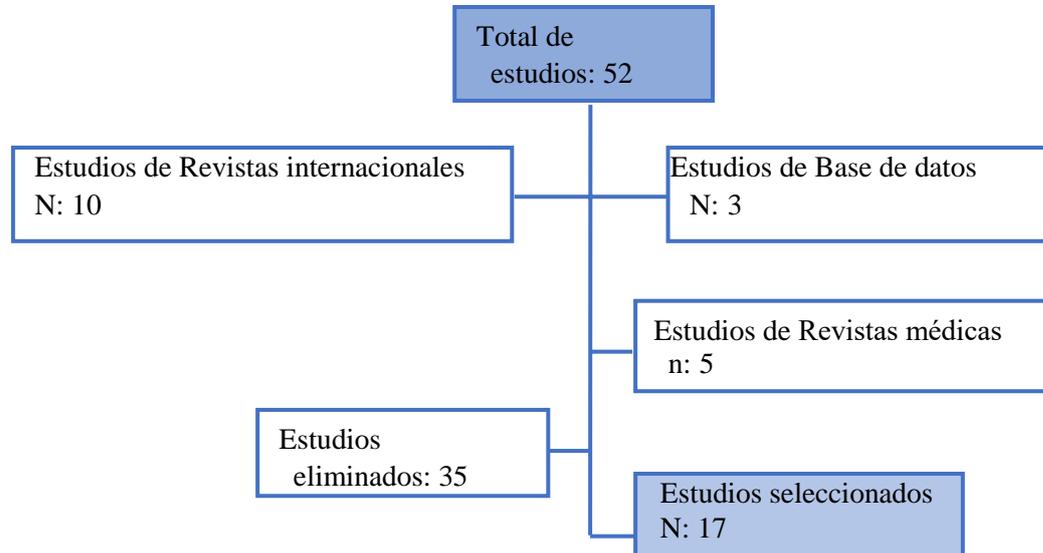
Desde el siglo XIX se sabe que la clorizina, un glucósido natural que se encuentra en la corteza de la raíz de los árboles frutales bloquea el transporte de azúcares en varios tejidos humanos, como el riñón y el intestino delgado. Más tarde se descubrió que este efecto era atribuible a la inhibición competitiva de SLGT2. Un gran número de estos compuestos han progresado hacia la aprobación de su comercialización, incluidos cuatro que actualmente están autorizados tanto por la EMA como por la FDA: canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina y ertugliflozina. Otros tres inhibidores de SLGT2 (ipragliflozina, luseogliflozina y tofogliflozina) han sido aprobados para su uso en Japón y otro (remogliflozina) para su uso en la India. La sotagliflozina (un inhibidor dual de SLGT1 y SLGT2) se ha aprobado en Europa para su uso en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1, pero aún no se ha lanzado para uso clínico. <sup>(4)</sup>

Cada uno de los inhibidores de SGLT2 disponibles (empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina) han demostrado disminuir los eventos cardiovasculares, principalmente en pacientes con insuficiencia cardiaca, según múltiples estudios clínicos controlados, metaanálisis y estudios de vida real. Estos beneficios cardiovasculares van más allá de su efecto hipoglucemiante y ocurren muy tempranamente para ser explicados por la pérdida de peso que producen 2 a 3kg. <sup>(5)</sup>

Es objetivo de esta investigación: describir la eficacia y seguridad de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa (SGLT2) en el manejo de pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

## MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica actualizada de carácter descriptivo sobre SGLT2 en el tratamiento de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida durante el mes de marzo del 2023. Se utilizó la base de datos de PubMed, Clinical Key, Google Scholar, Medline, Cochrane Library, Web ofScience y Scopus, se incluyó la información de revistas de alto impacto, estudios clínicos aleatorizados, donde se indagaron palabras claves como: “insuficiencia cardiaca”, “SGLT2”, “insuficiencia cardiaca sistólica”, “insuficiencia cardiaca diastólica”. Además, se revisaron revistas internacionales, guías clínicas. Se plantearon como criterios de inclusión publicaciones de los últimos 5 años, descartando publicaciones no actualizadas, revisiones bibliográficas sobre el tema incluidos reportes de casos y capítulos de libros.



**Figura 1.** Diagrama de flujo sobre la elección de fuentes

Fuente: Elaboración de los autores. (2023)

## DESARROLLO

La insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida es un síndrome clínico que consiste en la incapacidad del corazón de cumplir con su función de bomba y mantener el flujo sanguíneo sistémico. El tratamiento farmacológico consiste en la combinación de betabloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, o inhibidor de

neprilisilinaARNI (sacubitril-valsartán), con o sin antagonista del receptor de mineralocorticoides. A partir de ello, se han evaluado nuevas medidas terapéuticas que, sumados al tratamiento estándar mejoren el pronóstico de los pacientes; como los inhibidores del cotransportador sodio glucosa (SLGT2).<sup>(6)</sup>

Es por ello que actualmente la terapéutica a seguir basada en la evidencia para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida del ventrículo izquierdo (FEVI  $\leq$ 40%) implica una terapia combinada con los cuatro pilares de medicamentos que han demostrado mejorar los resultados clínicos de los pacientes con esta enfermedad.<sup>(6)</sup>

Los inhibidores del cotransportador de sodio glucosa tipo 2 contribuyen a la reducción de hospitalizaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida cuando son administrados en conjunto con el tratamiento estándar para esta patología es decir cuando la terapéutica consta con los cuatro pilares para tratar la enfermedad.<sup>(7)</sup>

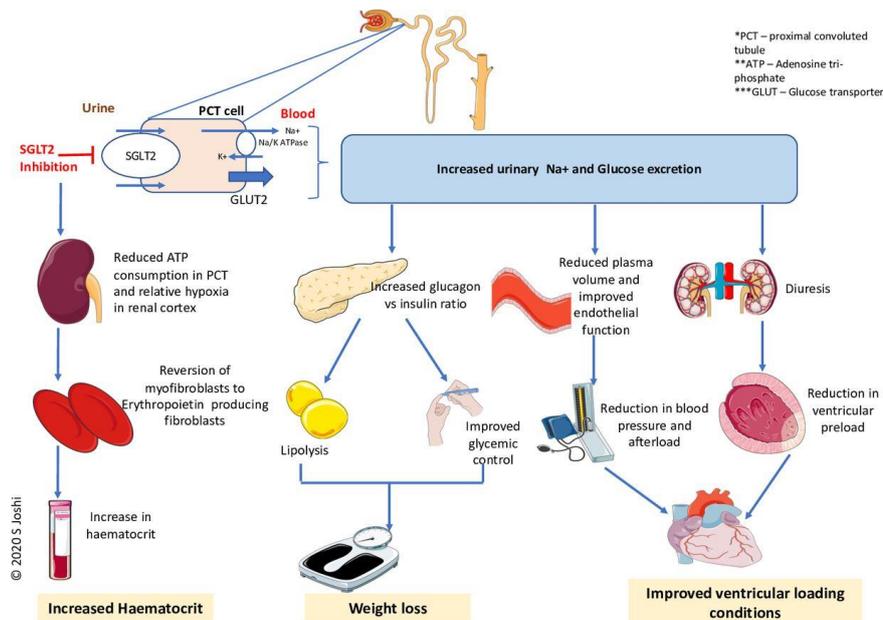
Los inhibidores SLGT2 son un nuevo grupo farmacológico, desarrollado en un principio como alternativa para tratar la hiperglucemia, debido a su efecto glucosúrico y natriurético, no obstante, se han identificado otros mecanismos de acción adicionales que suponen beneficios cardiacos, metabólicos y renales, los cuales resultan una alternativa altamente prometedora en el manejo de patologías crónicas como insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y diabetes mellitus.<sup>(8)</sup>

Existen hoy en día cinco inhibidores del cotransportador SLGT2, canaglifozina (sólido oral 100 mg, 300 mg), dapaglifozina (sólido oral 5 mg, 10 mg), empaglifozina (sólido oral 10 mg, 25 mg), ertuglifozina (sólido oral 5 mg, 15 mg) e ipraglifozina.<sup>(9)</sup>

### **Mecanismo de acción**

La reabsorción renal de glucosa es el mecanismo primario mediante el cual los riñones influyen en la homeostasia de la glucosa. Esta función es fundamental ya que involucra la gluconeogénesis renal, es capaz de producir de 15 a 55 g de glucosa al día, mientras que el riñón puede metabolizar de 25 a 35 g de glucosa en el mismo periodo de tiempo. La captación de glucosa procedente de la circulación y del filtrado glomerular constituyen otro de los mecanismos que intervienen en la glucemia.<sup>(10)</sup>

Entre los mecanismos de acción de este grupo de fármacos se describe su capacidad de bloquear los receptores SLGT2 a nivel del túbulo contorneado proximal, los cuales son cotransportadores de sodio y glucosa de alta capacidad, pero de baja afinidad, responsables de la reabsorción del 90% de glucosa filtrada en los glomérulos, mientras que el resto el 10% es reabsorbido en los cotransportadores SLGT1, caracterizados por ser receptores de baja capacidad con alta afinidad, este mecanismo es único en comparación con todos los demás agentes reductores de glucosa, ya que no interfiere con las vías endógenas de insulina o incretina.<sup>(8)</sup>



**Figura 2.** Mecanismos de acción de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2

Fuente: Joshi, S. et. al, 2021

En ensayos recientes de resultados cardiovasculares, los inhibidores de SGLT2 se asocian con un riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca de 30-35% menor. Otros agentes hipoglucemiantes parecen ser más potentes que los inhibidores de SGLT2, pero no logran reducir el riesgo cardiovascular, particularmente con respecto a los resultados de insuficiencia cardíaca. Además, aunque la eficacia reductora de la glucosa del tratamiento con inhibidores de SGLT2 disminuye a tasas de filtración glomerular estimadas más bajas, sus beneficios cardiovasculares se conservan notablemente, incluso en pacientes con insuficiencia renal. Esto implica diferentes mecanismos de acción en el control glucémico y la reducción del riesgo cardiovascular.<sup>(11)</sup>

De esto se piensa que la inhibición de los receptores SGLT2 lleva a la falta de reabsorción de glucosa en un 50% y por tanto a glucosuria y natriuresis, con lo que adquiere la capacidad de diuresis osmótica y una ligera reducción del volumen plasmático, mejorando tanto el control glucémico como la presión arterial, cuyas cifras se reducen tanto por la reducción de la precarga como consecuencia de la disminución del volumen plasmático, así como por una mejora en la función endotelial atribuida a reducción de la rigidez arterial, a través de lo cual mejora la condición clínica de pacientes con diabetes mellitus y comorbilidades como la hipertensión arterial.<sup>(12)</sup>

Otro de los mecanismos descritos es la reducción de peso asociada a un mejor control glucémico, por ellos se propone que los inhibidores del cotransportador sodio glucosa 2, generan un aumento de la relación glucagón-insulina, lo cual genera un cambio metabólico caracterizado por el aumento de la movilización de lípidos y, por consiguiente, resulta ser tanto cardioprotector y, además, capaz de lograr reducciones de peso.<sup>(11)</sup>

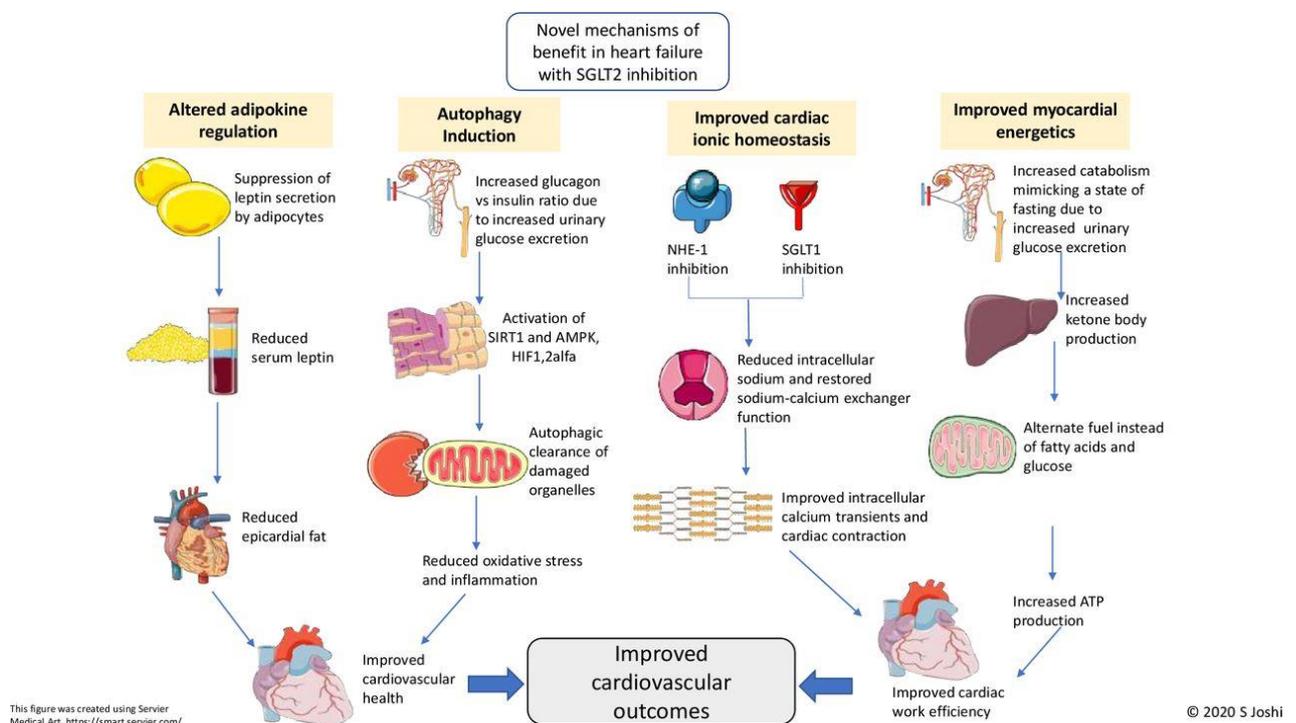
También los SGLT2, reducen la presión arterial, al promover la diuresis osmótica y la contracción del volumen intravascular, este efecto no parece estar relacionado con la reducción de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) como en los individuos con insuficiencia renal. Los SGLT2 disminuyen la presión arterial sistólica 3,4-5,4 mmHg y la presión arterial

diastólica 1,5-2,2mmHg. Por consiguiente, trae beneficios cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, la empagliflozina (ensayo EMPAREG) y la canagliflozina (Ensayo CANVAS) han mostrado una reducción de eventos cardiovasculares (variable combinada de muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal) respecto a placebo.<sup>(13)</sup>

Además, estos medicamentos son capaces de regular el metabolismo energético del miocardio que, en condiciones normales deriva de la oxidación de ácidos grasos libres y glucosa, y en menor proporción de cetonas, lactato y aminoácidos, pero en patologías como la diabetes mellitus y la insuficiencia cardiaca se ve alterado y produce disfunción mitocondrial, debido a un acceso restringido a las fuentes de energía y un aumento de la producción de cetonas como fuente energética preponderante. Con respecto a eso, los inhibidores del SGLT2, son capaces de aumentar la síntesis hepática de cetonas y reducir su eliminación de manera que resultan notablemente favorables para el funcionamiento cardiovascular.<sup>(11)</sup>

De igual modo, los SGLT2 mejoran la homeostasis iónica a nivel del miocardio, reduciendo el ingreso de sodio y por tanto equilibrando las concentraciones intracelulares de calcio, lo cual mejora la función contráctil del corazón. Asimismo, son capaces de inducir autofagia de miocardiocitos y reducir la producción de especies reactivas de oxígeno.

De esta manera, todos los mecanismos atribuidos a los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT2) contribuyen a su aplicabilidad particularmente en insuficiencia cardiaca y, es por ello por lo que resultan ser fármacos tan prometedores.<sup>(11)</sup>



**Figura 3.** Nuevos mecanismos de acción propuestos de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2

Fuente: Joshi, S. et. al, 2021

## Farmacocinética

Los inhibidores del cotransportador de sodio glucosa (SLG T2), son medicamentos que se absorben con rapidez en el tracto gastrointestinal. La vida media de eliminación de dapaglifozina es de 10- 12 horas con una excreción del 70% como conjugado 3-O-glucurónido y 2% inalterado. Algo semejante sucede con los otros fármacos pertenecientes a este grupo que requieren administración de dosis única diaria para lograr su efecto terapéutico. Su efectividad se reduce en pacientes con insuficiencia renal y no se recomiendan para pacientes con tasa de filtrado glomerular menor a 30 ml/min. <sup>(9)</sup>

## Efectos adversos

De igual manera, se debe tomar a consideración sus efectos adversos, que deben ser analizados en comparación con los beneficios que traen estos medicamentos antes de ser prescritos puesto que deben mostrar un perfil de eficacia y seguridad favorable, de lo contrario no representan una alternativa aplicable para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. En este sentido, los SLGT2 han demostrado según varios estudios, aumentar el riesgo de infecciones del tracto urinario e infecciones genitales.

Se debe recalcar que varios de los estudios que evalúan este tipo de medicamentos han sido probados en poblaciones con diabetes mellitus, lo cual supone por sí mismo un factor de riesgo asociado a este tipo de infecciones. Otros efectos adversos para considerar son el riesgo de hipovolemia, la amputación de miembros inferiores, fracturas óseas y cetoacidosis diabética, que se presentan en un número reducido de pacientes y que no muestran diferencias estadísticas significativas en comparación al placebo. Estos efectos han sido sobre todo identificados en pacientes que utilizan canaglifozina, aunque no se restringe exclusivamente a este fármaco. Además, se debe considerar que canaglifozina y empaglifozina pueden aumentar los valores de colesterol LDL entre un 4-8%. <sup>(13)</sup>

**Tabla 1.** Beneficios y riesgos del uso de los SLGT2

<b>Beneficios</b>	<b>Riesgos</b>
Disminución de HbA1c	Infecciones genitourinarias
Pérdida de peso	Cetoacidosis diabética
Disminución de la presión arterial	Amputaciones
Disminución MACE	Fracturas
Disminución ingreso por insuficiencia cardíaca	Depleción de volumen
Renoprotección	Gangrena de Fournier

Fuente: Loiola P, 2020

## Interacciones medicamentosas

Los inhibidores del cotransportador sodio glucosa 2 (SLGT2), son en términos generales bien tolerados y eficaces como terapia complementaria de diabetes mellitus tipo 2 así como para insuficiencia cardíaca; pese a ello, es necesario considerar sus interacciones medicamentosas para poder realizar una adecuada prescripción y reducir los riesgos a los cuales se enfrentan los pacientes que reciben esta medicación. lo cual se destaca que la administración de los SLGT2 es segura para la mayoría de los pacientes, por ejemplo aquellos

medicados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, sin embargo, se requiere de monitoreo (categoría C) cuando los pacientes reciben andrógenos, inhibidores de la mono amino oxidasa, quinolonas, salicilatos, inhibidores selectivos de la receptación de serotonina y, diuréticos tiazídicos; y, es preferible considerar el uso de otra medicación cuando los pacientes están medicados con sulfonilureas o insulina (categoría D).<sup>(11)</sup>

El ensayo aleatorizado y doble ciego EMPEROR-Reduced, es uno de los más importantes realizados para comparar la eficacia de un SGLT2 (empaglifozina) en pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI reducida con o sin diabetes. Se incluyeron 3730 participantes que presentaban una IC con una clase funcional II a IV de la New York Heart Association (NYHA) y una fracción de eyección  $\leq 40\%$ , de los cuales 1477 presentaron sobrecarga de volumen en las 4 semanas previas y 2249 no tuvieron una sobrecarga hídrica reciente.

Este ensayo tuvo como resultados la disminución del riesgo de muerte cardiovascular y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en pacientes sin una sobrecarga de volumen reciente, lo que fue menos notable en pacientes con sobrecarga de volumen reciente. Dando como conclusión que los pacientes con IC cuyo curso clínico se caracteriza por episodios de sobrecarga hídrica a pesar del uso de un diurético de asa, no tienen una mayor probabilidad de responder adecuadamente a la empaglifozina.

Los resultados de este estudio no respaldan un papel predominante de la diuresis para explicar los cambios fisiológicos o los beneficios clínicos que producen los inhibidores de SGLT2 en la evolución de la insuficiencia cardíaca en los pacientes con una fracción de eyección reducida.<sup>(14)</sup>

Otro ensayo realizado es el DAPA-HF, con el fin de evaluar el efecto inhibitor del cotransportador de sodio-glucosa2 (dapaglifozina 10 mg) sobre la morbilidad y mortalidad en pacientes con IC y FEVI reducida. Los pacientes elegibles fueron 4744 pacientes con o sin diabetes, con FEVI  $\leq 40\%$ , con una clase funcional II de NYHA, un nivel de péptido natriurético tipo B pro-N-terminal moderadamente elevado y una tasa de filtración glomerular estimada  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, excluyéndose a pacientes con diabetes tipo 1 y con enfermedad renal grave.

Como resultados se obtuvo que la muerte por causas cardiovasculares u hospitalizaciones se redujeron en el grupo de dapaglifozina y estos beneficios fueron mayores en pacientes en clase funcional II de NYHA que en los de clase III o IV, sin embargo, este beneficio observado puede no ser "real" debido a la disparidad en el número de pacientes entre los grupos. También hubo un beneficio confiable de dapaglifozina entre los pacientes que tomaban Sacubitrilo/Valsartán, lo que demuestra que su unión ejerce un efecto beneficioso complementario.<sup>(15)</sup>

En un inicio se pensaba que el beneficio de la inhibición de SGLT en la insuficiencia cardíaca era secundario a un aumento del aclaramiento de agua libre, la eliminación de líquido intersticial y la reducción de la congestión de la precarga.<sup>(15)</sup> Sin embargo, los resultados del ensayo DAPA-HF no respaldan esta hipótesis ya que más del 90 % de los pacientes del ensayo estaban en tratamiento con diuréticos y la adición de dapaglifozina no potenció una

disminución importante de los niveles plasmáticos de NT-proBNP (solo 10 –15%) como teóricamente debería potenciarse (acción natriurética).

Se han propuesto muchos otros mecanismos para explicar los beneficios de la inhibición de SGLT2 en la IC; por ejemplo, se considera que los inhibidores de SGLT2 optimizan el suministro de energía al miocardio al cambiar una fuente basada en la oxidación de grasas y glucosa (ineficaz en el corazón diabético) por una más efectiva tomada de cuerpos cetónicos que tienen efectos inotrópicos y cronotrópicos intrínsecos, básicamente, inducción de cetogénesis es fuertemente promovido por los inhibidores de SGLT2 en pacientes con DT2 pero muy débilmente en sujetos sin diabetes, lo que significa que este mecanismo nuevamente no está respaldado por los resultados de DAPA-HF donde los beneficios clínicos afectaron a ambos tipos de pacientes. <sup>(16)</sup>

También se propuso que los inhibidores de SGLT2 podrían favorecer la oxigenación del corazón isquémico enfermo al mejorar la síntesis de eritropoyetina (mejorando la hipoxia tubulointerstitial) y, por lo tanto, aumentando la masa de glóbulos rojos. Una vez más, esta hipótesis no es sustentada por DAPA-HF ya que el beneficio observado con dapagliflozina estuvo presente en pacientes con y sin miocardiopatía isquémica. <sup>(17)</sup>

## CONCLUSIONES

La insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida es una patología muy común actualmente, cuyo tratamiento consta de cuatro pilares fundamentales que mientras más rápido se inicie, aumentan las expectativas de mejora del paciente con insuficiencia cardiaca y disminuye la mortalidad y el empeoramiento de la enfermedad. Dentro de los 4 pilares están los inhibidores del cotransportador de sodio glucosa tipo 2 (SGLT2) que suponen una estrategia terapéutica nueva para la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.

En el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, estos nuevos medicamentos cuentan con diversos mecanismos de acción que contribuyen al mejoramiento del fallo cardiaco, insuficiencia renal y diabetes mellitus, así mismo se demostró la eficacia y seguridad que traen a los pacientes que usan estos medicamentos ya que cuentan con mecanismos hipoglucemiantes, cardioprotectores y nefroprotectores por lo que pacientes con comorbilidades previas se benefician de su administración. Además, en esta investigación se mencionan dos ensayos clínicos donde se prueba la seguridad y eficacia del fármaco al momento de reducir la mortalidad y el número de hospitalizaciones por causa cardiaca del paciente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Salinas-Lezama E, Seniscal-Arredondo D, Alarcón-Sotelo A. Efectos nefrológicos de los SGLT2. ¿Qué sabemos hasta ahora? Med Interna México. 2019;
2. Uso de iSGLT2 en pacientes en tratamiento con antraciclinas - Sociedad Española de Cardiología [Internet]. [citado 29 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://secardiologia.es/blog/13655-uso-de-isgl2-en-pacientes-en-tratamiento-con-antraciclinas>

3. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(8):1342-56.
4. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol*. diciembre de 2020;17(12):761-72.
5. Buitrago Sandoval AF, Sánchez Vallejo CA. Mecanismos de acción de los inhibidores de cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 —SGLT2—: Más allá del control de la glicemia. *Rev Colomb Cardiol*. 1 de marzo de 2020;27:22-5.
6. Pharmacologic therapy of heart failure with reduced ejection fraction: Mechanisms of action - UpToDate [Internet]. [citado 29 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/pharmacologic-therapy-of-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction-mechanisms-of-action#H1477340059>
7. 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.
8. Nelinson DS, Sosa JM, Chilton RJ. SGLT2 inhibitors: a narrative review of efficacy and safety. *J Osteopath Med*. 1 de febrero de 2021;121(2):229-39.
9. Agentes diuréticos | Farmacología básica y clínica, 15e | AccessMedicina | McGraw Hill Medical [Internet]. [citado 29 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3038&sectionid=255851467>
10. Hernández Rodríguez J, Arnold Domínguez Y, Moncada Espinal OM, Hernández Rodríguez J, Arnold Domínguez Y, Moncada Espinal OM. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el tratamiento de la diabetes mellitus. *Rev Cuba Endocrinol* [Internet]. diciembre de 2020 [citado 29 de marzo de 2023];31(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1561-29532020000300012&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1561-29532020000300012&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
11. Joshi SS, Singh T, Newby DE, Singh J. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy: mechanisms of action in heart failure. *Heart Br Card Soc*. 26 de febrero de 2021;107(13):1032-8.
12. Almero-Ballesteros B, Tarraga-Marcos L, Madrona-Marcos F, Romero-de Avila JM, TárragaLópez PJ, Almero-Ballesteros B, et al. Diabetes e insuficiencia cardiaca. ¿Son los inhibidores del cotransportador de sodioglucosa tipo dos el futuro del tratamiento? *J Negat No Posit Results*. junio de 2022;7(2):209-34.
13. Hormonas pancreáticas y fármacos hipoglucemiantes | Farmacología básica y clínica, 15e | AccessMedicina | McGraw Hill Medical [Internet]. [citado 29 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3038&sectionid=256841045>



14. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload: EMPEROR-Reduced Trial. *J Am Coll Cardiol*. 23 de marzo de 2021;77(11):1381-92.
15. Kaplinsky E. DAPA-HF trial: dapagliflozin evolves from a glucose-lowering agent to a therapy for heart failure. *Drugs Context*. 28 de febrero de 2020;9:2019-11-3.
16. 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.
17. Packer M. Lessons learned from the DAPA-HF trial concerning the mechanisms of benefit of SGLT2 inhibitors on heart failure events in the context of other large-scale trials nearing completion. *Cardiovasc Diabetol*. 4 de octubre de 2019;18(1):129.

**Declaración de conflictos de intereses:**

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

**Contribución de los autores:**

MGBG, DASP y GAVP: participaron en la conceptualización, curación de datos, redacción, redacción del borrador original, revisión y edición.

**Financiación:**

No se recibió financiación para el desarrollo del presente artículo.

