



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de doctorado en Biomedicina, Investigación Traslacional y Nuevas

Tecnologías en Salud

**TESIS DOCTORAL POR COMPEDIO DE PUBLICACIONES**

**Eficacia y seguridad de los inhibidores de la SGLT-2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia cardiaca.**

Estudios en vida real para el uso intrahospitalario, estrategias de simplificación terapéutica y desprescripción

**Michele Ricci**

Dirigida por:

**Prof. Ricardo Gómez Huelgas**


**Prof. Luis Miguel Pérez Belmonte**

**2025**

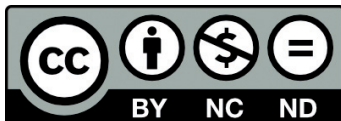


UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Michele Ricci

 <https://orcid.org/0000-0002-6246-4586>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)



Málaga 11 de noviembre de 2024

Estimada Sra. Directora de la Escuela de Doctorado de la UMA

Consideramos que la tesis de Don **Michele Ricci** titulada “**Eficacia y seguridad de los inhibidores de la SGLT-2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia cardiaca. Estudios en vida real para el uso intrahospitalario, estrategias de simplificación terapéutica y desprescripción**” puede ser admitida como tesis en formato de presentación por **COMPENDIO DE PUBLICACIONES**.

Para ello, el doctorando presenta las siguientes publicaciones: Publicación (autores, título, revista, volumen, número, páginas, año)	DOI de la publicación	Cuartil
Sanz-Cánovas J, <b>Ricci M</b> , Cobos-Palacios L, López-Sampalo A, Hernández-Negrín H, Vázquez-Márquez M, Mancebo-Sevilla JJ, Álvarez-Recio E, López-Carmona MD, Pérez-Velasco MÁ, Pérez-Belmonte LM, Gómez-Huelgas R, Bernal-López MR. Effects of a New Group of Antidiabetic Drugs in Metabolic Diseases. Rev. Cardiovasc. Med. 2023, 24(2), 36.	<a href="https://doi.org/10.31083/j.rcm2402036">10.31083/j.rcm2402036</a>	Q3
Pérez-Belmonte LM, <b>Ricci M</b> , Sanz-Cánovas J, Cobos-Palacios L, López-Carmona MD, Ruiz-Moreno MI, Millán-Gómez M, Bernal-López MR, Jansen-Chaparro S, Gómez-Huelgas R. De-Intensification of Antidiabetic Treatment Using Canagliflozin in Patients with Heart Failure and Type 2 Diabetes: Cana-Switch-HF Study. J Clin Med. 2021 May 8;10(9):2013	<a href="https://doi.org/10.3390/jcm10092013">10.3390/jcm10092013</a>	Q1
Pérez-Belmonte LM, <b>Ricci M</b> , Sanz-Cánovas J, Millán-Gómez M, Osuna-Sánchez J, Ruiz-Moreno MI, Bernal-López MR, López-Carmona MD, Jiménez-Navarro M, Gómez-Doblas JJ, Lara JP, Gómez-Huelgas R. Efficacy and Safety of Empagliflozin Continuation in Patients with Type 2 Diabetes Hospitalised for Acute Decompensated Heart Failure. J Clin Med. 2021 Aug 12;10(16):3540	<a href="https://doi.org/10.3390/jcm10163540">10.3390/jcm10163540</a>	Q1



RESUMEN.....	7
GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	11
INTRODUCCIÓN .....	15
La diabetes mellitus tipo 2 y la insuficiencia cardiaca: una visión integral.....	16
Definición y diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 y de la insuficiencia cardiaca .....	16
Aspectos epidemiológicos .....	19
Aspectos fisiopatológicos.....	21
Implicaciones clínicas y pronósticas .....	24
Los inhibidores del transportador SGLT2.....	26
Aspectos farmacológicos de los iSGLT2.....	26
Mecanismos de nefroprotección.....	28
Mecanismos de cardioprotección.....	30
Beneficios clínicos y prevención de eventos cardiovasculares .....	32
iSGLT2 e IC.....	35
Uso intra-hospitalario de los iSGLT2.....	36
CAPÍTULO I .....	40
Objetivo general .....	41
Objetivos específicos .....	41
Introducción.....	41
CAPÍTULO II .....	49
Hipótesis .....	50
Objetivo general .....	50
Objetivos específicos .....	50
Materiales y métodos.....	50
Análisis estadístico.....	52
Resultados .....	52
Discusión.....	53
CAPÍTULO III .....	61
Hipótesis .....	62
Objetivo general .....	62
Objetivos específicos .....	62

Materiales y métodos.....	62
Análisis estadístico.....	65
Resultados .....	66
Discusión.....	67
CONCLUSIONES.....	93
REFERENCIAS .....	97



# RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 y la insuficiencia cardiaca son dos entidades nosológicas que se caracterizan por su alta prevalencia en la población general y su naturaleza crónica, además de presentarse frecuentemente en asociación. El envejecimiento progresivo de la población, el progreso en el manejo de ambas entidades y la presencia creciente de un estilo de vida no cardiosaludable están determinando un aumento en la prevalencia de ambas patologías dentro de la esfera de las enfermedades cardiometabólicas.

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, o gliflozinas, son una categoría de fármacos hipoglucemiantes utilizados para el manejo de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y/o insuficiencia cardíaca o renal. Numerosos ensayos clínicos aleatorizados han demostrado consistentemente los beneficios cardiovasculares de estos fármacos.

El objetivo de nuestro trabajo es analizar la eficacia y la seguridad de las gliflozinas en condiciones de vida real en dos contextos clínicos específicos:

1. Pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca y diabetes mellitus tipo 2 con mal control metabólico, con el objetivo de evaluar la posibilidad de simplificación terapéutica asociada a la introducción de estos fármacos.
2. Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda, con el fin de evaluar el efecto como fármacos hipoglucemiantes comparando dicha intervención con los protocolos tradicionales de manejo de la diabetes hospitalaria.

Para ellos se realizaron dos estudios en vida real con análisis de la práctica clínica rutinaria:

1. Un estudio retrospectivo realizado en una muestra de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que recibían seguimiento ambulatorio en la Unidad de Manejo Integral de Pacientes con Insuficiencia Cardíaca del Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Universitario de Málaga. En este estudio se incluyeron 121 que pacientes no tratados previamente con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 a los que se les modificó el tratamiento hipoglucemiante añadiéndoles canagliflozina. Las variables objetivo se analizaron tanto al inicio del estudio como a los 3, 6 y 12 meses de iniciar el tratamiento con canagliflozina. Durante el seguimiento, tras la introducción de canagliflozina, se observó una reducción en el número de fármacos antidiabéticos orales y una disminución progresiva de la dosis de insulina basal. La reducción en el número de fármacos antidiabéticos resultó significativa desde la primera valoración a los 3 meses de seguimiento. Además, se observó una reducción en el número de pacientes que requerían tratamiento con diuréticos.

2. Un estudio observacional sobre una muestra de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ingresados por insuficiencia cardiaca descompensada. Se incluyeron un total de 347 pacientes los cuales recibían previamente al ingreso tratamiento con empagliflozina. Del total de pacientes, a 196 pacientes (56,5%) se les interrumpió, según el criterio de su médico responsable, el tratamiento con empagliflozina e iniciaron la pauta convencional de manejo de la hiperglucemia en el hospital que incluye la utilización de la terapia insulínica basal-bolo-corrección; y a 151 pacientes (43,5%) se les continuó con empagliflozina, a la misma dosis previa a la hospitalización, en combinación con insulina basal. Se realizó un apareamiento por propensión de la cual resultaron dos grupos homogéneos de 91 pacientes. Para estudiar la eficacia y la seguridad hipogluceante se analizaron los valores de glucemia durante el ingreso, las necesidades de insulina y los fallos de tratamiento. Además, se analizaron variables clínicas relativas a la insuficiencia cardiaca. No se objetivaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento en cuanto al control glucémico. Sin embargo, la dosis total de insulina y el número de inyecciones diarias de insulina durante la hospitalización fueron significativamente menores en el grupo de tratamiento con empagliflozina-insulina basal en comparación con el grupo de tratamiento con la terapia insulínica basal-bolo-corrección. Además, en el grupo que continuó tratamiento con empagliflozina se objetivó un mayor volumen urinario acumulado durante el ingreso y niveles más bajos de péptido natriurético al alta respecto al grupo de tratamiento insulínico intensivo.





# **GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

AGEs: productos de glicosilación avanzada

ARA II: antagonistas de receptores de angiotensina II

arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1

DE: desviación estandarizada

DS: desviación estándar

DM2: diabetes mellitus tipo 2

EGFR: tasa de filtración glomerular estimada

ESC: *European Society of Cardiology*

ERC: enfermedad renal crónica

EVA: escala visual analógica

FLI: *Fatty Liver Index*

GLUT2: transportador de la glucosa tipo 2

GPA: glucosa plasmática en ayunas

GP2h: glucosa plasmática a las 2 horas de una prueba de sobrecarga de glucosa oral con 75 gr

KCCQ: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*

HbA1c: hemoglobina glicosilada

HDL: lipoproteínas de alta densidad

LDL: lipoproteínas de baja densidad

IC: insuficiencia cardiaca

IC-FEp: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada

IC-FELr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ligeramente reducida

IC-FER: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

iDPP-4: inhibidores de la diptidilpeptidasa-4

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

IMC: índice de masa corporal

iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

MACE: *major adverse cardiovascular events*

MASLD: enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica

MCD: miocardiopatía diabética

NAFLD: enfermedad por hígado graso no alcohólico

NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal

NYHA: *New York Heart Association*

PSM: *Propensity score matching*

RAAS: sistema renina-angiotensina-aldosterona

SGT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2

SOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa

SOP: síndrome de ovario poliquístico

VOP: velocidad de onda de pulso





# INTRODUCCIÓN

## La diabetes mellitus tipo 2 y la insuficiencia cardiaca: una visión integral

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la insuficiencia cardiaca (IC) son dos entidades nosológicas que se caracterizan por su alta prevalencia en la población general y su naturaleza crónica, además de presentarse con frecuencia en asociación. El envejecimiento progresivo de la población, la difusión de estilos de vidas y hábitos no saludables, así como los avances en los tratamientos están determinando un aumento en la prevalencia de ambas patologías dentro del espectro de las enfermedades cardiometabólicas. La coexistencia de estas dos enfermedades tiene importantes consecuencias tanto a nivel fisiopatológico como a nivel clínico y pronóstico, con un impacto directo negativo sobre la calidad de vida de los pacientes.

### Definición y diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 y de la insuficiencia cardiaca

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica determinada por un déficit en la producción de insulina o un defecto en su acción o de ambas. El diagnóstico de la diabetes mellitus se basa en los niveles de glucosa en el plasma, utilizando como medidas de referencia la glucosa plasmática en ayunas (GPA), o el valor de glucosa plasmática de 2 horas (GP2h) durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (SOG) de 75 gramos, o en los niveles de hemoglobina glicosilada 1Ac (Hb1Ac). Los criterios propuestos por la *American Diabetes Association* (ADA) (1)(**Tabla 1**):

**Tabla 1.** Criterios para el diagnóstico de Diabetes Mellitus ADA 2024 (referencia 1)

GPA $\geq$ 126mg/dL	El ayuno se define como ausencia de ingesta calórica mínima de 8 horas
o GP2h $\geq$ 200mg/dL tras SOG	La prueba debe realizarse según lo descrito por la OMS
o HbA1c $\geq$ 6,5%	La prueba debe realizarse en un laboratorio utilizando un método certificado
o En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica, una glucosa en plasma aleatoria $\geq$ 200mg/dL	

GPA: glucosa plasmática en ayunas, GP2h: glucosa plasmática a las 2 horas de una prueba de sobrecarga de glucosa oral con 75 gr, HbA1c: hemoglobina glicosilada

En el caso de haberse realizado dos pruebas diferentes en momentos diferentes con resultados discordantes la prueba cuyo resultado está por encima del punto de corte habrá de ser repetida, el diagnóstico se realizará sobre la prueba confirmada y repetida. En caso de que este

segundo resultado esté por debajo del punto de corte, habrá que realizar un seguimiento del paciente y repetir nuevamente la prueba a los 3-6 meses.

La diabetes mellitus se clasifica teniendo en cuenta los diferentes mecanismos patogénéticos, siendo la diabetes mellitus tipo 1 y el tipo 2 los dos principales subtipos. La DM2 representa más del 90% de los casos, reconoce un origen de tipo no autoinmune y a menudo se relaciona con la presencia de síndrome metabólico. El paradigma clásico que diferenciaba las dos formas según la edad de debut (tipo 1 en la infancia y tipo 2 en el adulto) ha sido ampliamente superado. La ADA no define un protocolo para el diagnóstico diferencial de estos dos subtipos sino recomienda una actitud prudencial para los sanitarios implicados en el proceso diagnóstico teniendo en cuenta que una correcta clasificación en el momento del debut no es siempre sencilla. Las características clínicas del paciente, sus antecedentes personales, la forma de debut y la presencia de autoanticuerpos son los principales elementos para tener en cuenta a la hora de establecer un diagnóstico adecuado(2).

La IC es un síndrome clínico debido a una anomalía estructural y/o funcional del corazón que provoca una elevación de la presión intracardiaca y/o una insuficiencia del gasto cardiaco en reposo y/o durante el ejercicio(3).

El proceso diagnóstico se desarrolla a partir de la detección de signos y síntomas característicos (**Tabla 2**), aunque no específicos, en presencia de factores de riesgo sugerentes y finalmente se apoya en la realización de pruebas complementarias confirmatorias.

**Tabla 2.** Síntomas y signos de IC

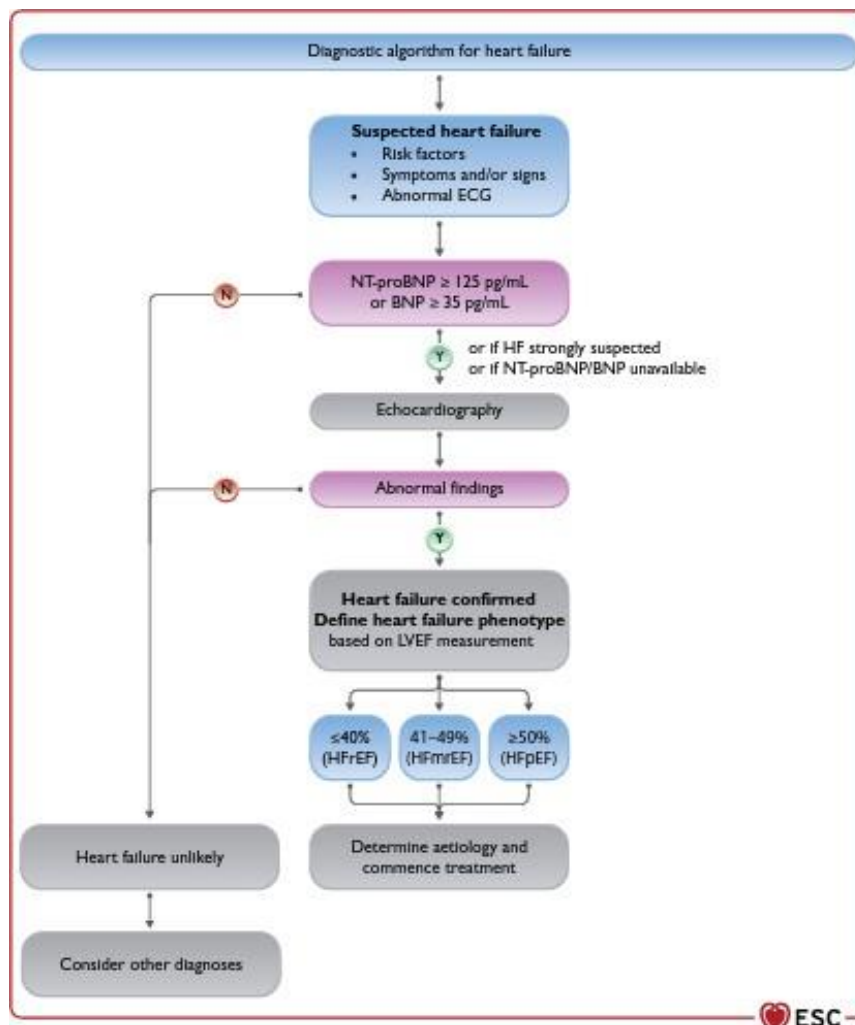
Síntomas	Signos
Disnea	Reflujo hepatoyugular
Ortopnea	Ingurgitación yugular
Disnea paroxística nocturna	Tercer tono
Escasa tolerancia al ejercicio	Desplazamiento lateral del pulso apical
Cansancio, astenia	
Edematización de miembros inferiores	

La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) ha propuesto un algoritmo diagnóstico (**Gráfico 1**) que en su parte final prevé la realización de un ecocardiograma, cuyo resultado permite no solamente objetivar la presencia de alteraciones estructurales cardiacas, sino también clasificar la IC según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en tres diferentes fenotipos clínicos:

- IC con fracción de eyección reducida (IC-FER): fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 40%
- IC con fracción de eyección ligeramente reducida (IC-FElr): fracción de eyección del ventrículo izquierdo entre 41-49%
- IC con fracción de eyección preservada (IC-FEp): fracción de eyección del ventrículo izquierdo > 50%

Dicha clasificación resulta de fundamental importancia para entender la etiología de la IC y también para establecer el tratamiento más apropiado según la evidencia disponible.

**Gráfico 1.** Algoritmo diagnóstico de la ESC (referencia 3).



## Aspectos epidemiológicos

La coexistencia de DM2 y IC, tanto en su fenotipo de IC-FEp como de IC-FEr, es un evento muy frecuente. Los datos de incidencia y prevalencia derivados de las grandes cohortes nacionales e internacionales, así como de los principales ensayos clínicos realizados, confirman esa estrecha relación epidemiológica. Además, esta relación es característicamente de tipo bidireccional, de hecho, ambas condiciones clínicas actúan como factores de riesgo para la otra.

Hace más de 40 años, el estudio Framingham ha sido el primero en describir un aumento del riesgo de desarrollar IC en pacientes afectados por DM2(4). Este fenómeno ha sido ampliamente descrito en grandes estudios observacionales, donde se ha objetivado un aumento de la prevalencia e incidencia de IC en la población con DM2.

En el Reykjavik STUDY, realizado sobre un tamaño muestral de casi 20.000 sujetos, se ha relacionado la prevalencia de IC con la presencia de alteraciones del metabolismo glucídico, hallándose una prevalencia del 11,8% en la población con DM2, del 6% en los sujetos prediabéticos y del 3,2% en los pacientes sin DM2(5).

Resultados similares se han obtenido en otro gran registro, el Kaiser Permanent Population, realizado en Oregón (USA). La prevalencia de IC en la población con diabetes fue de tres a ocho veces más alta con respecto a la cohorte de pacientes sin diabetes. Los principales factores de riesgo identificados fueron la edad, los años de duración de la diabetes, el sexo femenino, la presencia de cardiopatía isquémica y la hipertensión arterial(6).

En una publicación posterior de este mismo registro, tras realizar un seguimiento a los 6 años, se encontró que la tasa de incidencia de IC fue de 3 a 15 veces más alta en la población con diabetes respecto a los sujetos sin diabetes(7).

Finalmente, a la hora de analizar los datos de incidencia de IC dentro de una misma población diabética, la edad de debut de la DM2 parece ejercer un papel clave. Un reciente estudio ha analizado los casos incidentes de IC en una población de pacientes con DM2 comparando un grupo de paciente con debut precoz (*early onset*: edad de diagnóstico < 40 años) frente a un grupo de paciente con diagnóstico más tardío (*usual onset*: edad de diagnóstico entre 41 y 65 años) tras un seguimiento de 7 años. Los resultados de este estudio han objetivado como los pacientes con diagnóstico precoz a pesar de ser en media 10 años más jóvenes presentaban el mismo riesgo absoluto y, además, el doble de riesgo relativo ajustado por edad(8).

Con respecto a los datos originados en el contexto de los ensayos clínicos de los fármacos antidiabéticos la prevalencia de IC oscila entre el 10% y el 30% (9) (**Tabla 3**). Cabe destacar cómo los datos epidemiológicos extrapolados de estos estudios se ven estrechamente condicionados por los objetivos clínicos de los mismos. Por ejemplo, el estudio EXAMINE se realizó en una población de pacientes recién diagnosticados de infarto agudo de miocardio o de angina inestable por lo que la alta prevalencia encontrada ha de ser interpretada en este contexto y no como dato absoluto(10).

**Tabla 3.** Prevalencia de IC en ensayos de seguridad cardiovascular de fármacos antidiabéticos.

Trial	Prevalencia de IC
<i>iDPP-4</i>	
SAVOR-TIMI 53(11)	13%
TECOS(12)	18%
EXAMINE(10)	28%
<i>iSGLT2</i>	
EMPA-REG OUTCOME(13)	10%
CANVAS(14)	14-15%
DECLARE-TIMI(15)	10%
<i>arGLP-1</i>	
LEADER(16)	14%
SUSTAIN(17)	24%
ELIXA(18)	22%

arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1, iDPP-4: inhibidores de la diptidilpeptidasa-4, iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

En la población general, la IC se asocia con una prevalencia más alta de DM2 con respecto a los pacientes sin IC(9).

Sin embargo, los datos epidemiológicos disponibles son muy heterogéneos, presentando importantes diferencias en relación con la población estudiada. Así, el incremento de la prevalencia de DM2 en pacientes con IC, respecto a los individuos sin IC, ha sido el doble en un estudio italiano, cuatro veces mayor en un estudio islandés y hasta ocho veces en un estudio inglés(5,19,20).

En los ensayos clínicos en IC la prevalencia de DM2 es alrededor del 30% independientemente del fenotipo clínico (**Tabla 4**). Los datos de prevalencia aumentan en pacientes hospitalizados respecto a pacientes ambulatorios.

**Tabla 4.** Prevalencia de DM2 en ensayos clínicos de IC

Ensayos clínicos	Prevalencia de DM2
<i>IC-FEr</i>	
PARADIGM (21)	35%
SOLVD (22)	15%
DIG-REF (23)	28%
<i>IC-FEp</i>	
I-Preserve (24)	27%
CHARM-Preserved (25)	28%
TOPCAT (26)	33%
<i>IC aguda</i>	
EMPULSE (27)	45%
RELAX-AHF-2 (28)	47%
TRUE-AHF (29)	39%

IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida, IC-FEp: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada, IC: insuficiencia cardiaca

### Aspectos fisiopatológicos

La estrecha relación epidemiológica y clínica entre DM2 y IC sugiere la presencia de mecanismos fisiopatológicos compartidos. Ya en 1954, Lundbaek describió la existencia de disfunción miocárdica en un alto porcentaje de pacientes de edad avanzada con diabetes, introduciendo el concepto de miocardiopatía diabética (MCD)(30). En 1972, Rubler halló en estudios postmortem de pacientes con diabetes, alteraciones histopatológicas cardiacas características(31).

Pese a los importantes avances en la comprensión de esta compleja relación, hoy en día no disponemos de una definición común de MCD, como afirma la ESC en 2018(32). El problema principal reside en cómo diferenciar el efecto deletéreo de la hiperglucemia a nivel miocárdico del daño cardiovascular ocasionado por otras entidades frecuentemente asociadas a la diabetes (hipertensión, cardiopatía isquémica y valvulopatías entre otras).

La definición más inclusiva ha sido propuesta en 2019 por parte de Lee que describe esta entidad como: “ el conjunto de anomalías cardiacas que no se explican totalmente por otras

causas cardiovasculares o no cardiovasculares y que probablemente se deban a la diabetes”(33).

Mas allá de los aspectos formales, las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes ya han sido ampliamente descritas, por lo que no cabe duda sobre el efecto perjudicial de la hiperglucemia sobre la estructura y función cardiaca. Estos efectos se expresarían como posible daño isquémico, pero también a través de un potencial efecto profibrótico, con un efecto negativo sobre la remodelación cardiaca.

Al mismo tiempo, la IC conlleva la activación de dos ejes: el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y el sistema nervioso simpático (SNS). Este último produce la activación de la lipólisis, lipogénesis y gluconeogénesis hepática, contribuyendo a la resistencia a la insulina y, por tanto, a la diabetes (34).

Una mayor comprensión de la biología celular y molecular ha permitido aclarar ciertos mecanismos patogenéticos que han ido cobrando importancia y relevancia en la definición de la MCD, entre ellos:

- Alteraciones en el sustrato energético: la reducida capacidad de captación de la glucosa, típica de la DM2, conlleva una desviación hacia el consumo de ácidos grasos como principal combustible cardiaco. Además, la IC se caracteriza por un déficit en la capacidad de utilización de los sustratos energéticos, con un mayor consumo de oxígeno para producir una molécula de adenosin-trifosfato (ATP), fenómeno conocido como desacoplamiento mitocondrial(35,36). Dichos procesos ocasionan una saturación de los mecanismos de beta-oxidación que generan fenómenos de lipotoxicidad y al mismo tiempo la producción de productos de glicosilación avanzada (AGEs) que determinan glucotoxicidad(37).
- Alteraciones en la homeostasis de calcio y sodio: estudios in vitro han objetivado una sobreexpresión de un específico canal del calcio que provoca una disminución de la amplitud transitoria del calcio citosólico, determinando una disfunción contráctil y favoreciendo la generación de arritmias(38,39). De forma paralela se ha objetivado una mayor activación compensatoria del intercambiador sodio-hidrogeniones tipo 1 (NHE-1) que produce un incremento del sodio intracelular(40). Estas alteraciones iónicas participan en los procesos proinflamatorios, favoreciendo el estrés oxidativo y la deficiencia energética.



diferentes de MCD: un fenotipo restrictivo, resultante en una IC-FEp, y un fenotipo dilatado, que daría lugar a una IC-FEr. En este sentido, la hiperglucemia, la lipotoxicidad y la resistencia a la insulina representarían los mecanismos responsables del fenotipo restrictivo (IC-FEp), mientras que los fenómenos asociados a los procesos de autoinmunidad serían responsables del fenotipo dilatado (IC-FEr)(34).

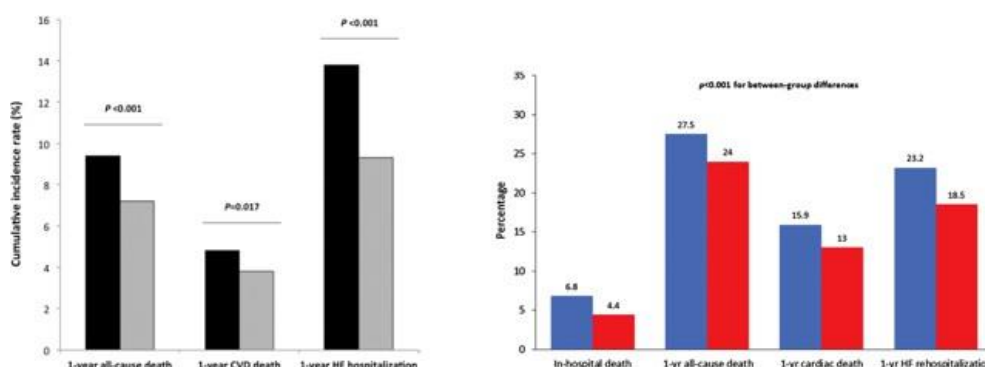
### Implicaciones clínicas y pronósticas

En los pacientes con IC, la presencia de DM2 se asocia a mayor carga sintomática, peor calidad de vida y peor pronóstico.

Los modelos multivariantes de riesgo, como el modelo MAGGIC, originado a partir de la revisión sistemática de más de 30 publicaciones con un tamaño muestral de más de 39000 pacientes(44), han identificado la DM2 como un factor de riesgo independiente de mortalidad para pacientes con IC.

Estos conceptos han sido reforzados a través de estudios poblacionales, como el *ESC-HFA HF Long-Term Registry*, un registro multicéntrico promovido por la ESC que aúna 211 centros cardiológicos distribuidos en 21 países europeos. Los datos extrapolados de este registro han objetivado cómo la presencia de DM2 en pacientes con IC, tanto con IC-FEr como con IC-FEp, aumenta el riesgo de mortalidad por causas cardiovasculares y por cualquier causa, así como el riesgo de hospitalización, tanto en paciente hospitalizados como ambulatorios(45,46) (**Gráfico 3**).

**Gráfico 3.** Resultados del registro Heart Failure Long-Term (referencia 45,46).



El aumento de mortalidad asociado a la DM2 en pacientes ambulatorios con IC, ha sido confirmado con otros estudios poblacionales, aunque el riesgo relativo puede variar según el

tipo de población, siendo moderadamente elevado (HR 1,6) en un estudio sueco y muy alto en un estudio holandés (HR 3,19)(47,48).

Con respecto a los pacientes hospitalizados por IC, los datos sobre la asociación entre DM2 y mortalidad hospitalaria son divergentes. En los registros ADHERE y OPTIMIZE-HF no se objetivó un aumento de la mortalidad intrahospitalaria(49,50). Mientras que en el ya mencionado *ESC-HFA HF Long-Term Registry*, así como en el estudio ALARM la DM2 fue un factor de riesgo para la mortalidad intrahospitalaria(45,51). Finalmente, algunos estudios sugieren que la presencia de DM2 en pacientes hospitalizados por IC no afectaría a la mortalidad a corto plazo pero sí sería un factor de mal pronóstico en seguimientos más prolongados(45,52,53).

Además, la presencia de DM2 en pacientes con IC se asocia con una carga sintomática más alta expresada como peor clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) y una reducida capacidad de ejercicio con peores resultados en la prueba de la distancia recorrida caminando en 6 minutos (*6 minutes walking test*) (54). Todos estos aspectos nos permiten entender cómo la presencia de diabetes en sujetos con IC se asocia a una peor calidad de vida, una mayor incidencia de síntomas depresivos y un mayor nivel de dependencia funcional(55–57).

Otro aspecto por considerar es el controvertido papel del control glucémico como factor condicionante de mal pronóstico. En el estudio CHARM, cifras elevadas de HbA1c han sido relacionadas con un aumento de la mortalidad por cualquier causa y por causa cardiovascular en pacientes con DM2 e IC-FEr o IC-FEp. Más en concreto, por cada aumento del 1% de la HbA1c se asoció a un incremento del *hazard ratio* (HR) del 1,1 de mortalidad cardiovascular(58). Otros estudios parecen evidenciar una relación en forma de U entre este parámetro de control glucémico y la aparición de eventos adversos(59,60), lo que sugiere que tanto las cifras elevadas como muy bajas de HbA1c se acompañan con un peor pronóstico.

## Los inhibidores del transportador SGLT2

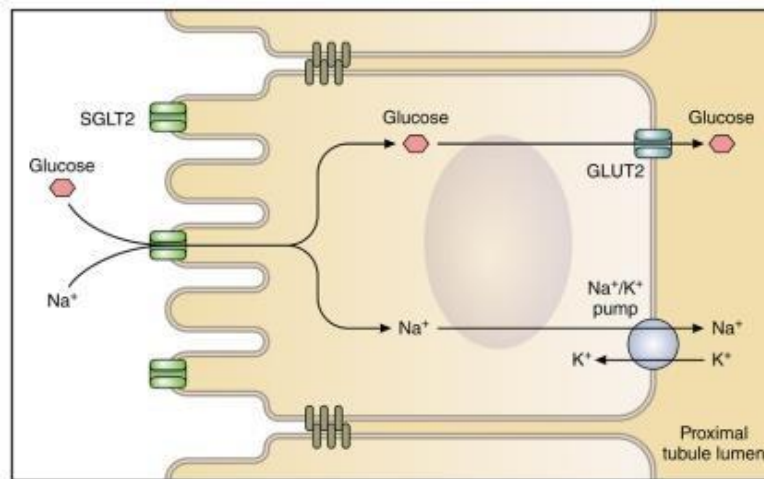
Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) son una categoría de fármacos hipoglucemiantes ampliamente utilizados en el manejo de las DM2. Estos fármacos actúan inhibiendo la reabsorción renal de la glucosa en el túbulo proximal. Los iSGLT2 comercializados en España son la empagliflozina, la canagliflozina, la dapagliflozina y la ertugliflozina. Desde la publicación del EMPA-REG OUTCOME, el primer ensayo de seguridad cardiovascular publicado relativo a esta familia de fármacos, varios estudios han demostrado los beneficios cardíacos y renales de esta clase de antidiabéticos, tanto en pacientes con DM2 como sin DM2, además de presentar una buena seguridad clínica(13). En base a estas evidencias, estos fármacos han dejado de ser considerados simplemente unos antidiabéticos orales y sus indicaciones se han ido ampliando de forma progresiva, representando hoy en día una herramienta terapéutica de primera línea no solo en el manejo de la DM2 sino también en la IC y en la enfermedad renal crónica.

### Aspectos farmacológicos de los iSGLT2

Un adulto sano en condiciones fisiológicas filtra aproximadamente 180 g de glucosa al día, que equivalen a un tercio del gasto energético de nuestro organismo. En situación de euglucemia y con una función renal normal, en el túbulo proximal se reabsorbe casi la totalidad de la glucosa filtrada, impidiendo la pérdida de glucosa por la orina (61). La mayoría de la glucosa se reabsorbe en la primera porción del túbulo proximal gracias a los transportadores SGLT2, mientras que los SGLT1 se encargan de reabsorber la parte restante en la porción distal del túbulo proximal. Estudios de micropunción y de aclaramiento renal han permitido realizar una estimación cuantitativa de la cantidad de glucosa reabsorbida por los SGLT2 (aproximadamente el 97%) frente a los SGLT1 (2-3%)(62).

Finalmente, la glucosa se transporta de forma pasiva hacia la membrana basolateral donde vuelve a la circulación sistémica a través del transportador de la glucosa tipo 2 (GLUT2) (**Gráfico 4**)(63).

**Gráfico 4.** Cotrasportador Sodio-Glucosa tipo 2 en el túbulo proximal(63)



En situación de hiperglucemia se produce un aumento de la filtración renal de glucosa. Al mismo tiempo, la reabsorción renal de glucosa aumenta su capacidad hasta 500-600 g/día(64). Este mecanismo, orientado al principio homeostático fundamental de no desperdiciar este importante sustrato energético, se vuelve desadaptativo al perpetuar la hiperglucemia. El aumento de la reabsorción renal de glucosa se lleva a cabo a través de un aumento de la expresión de receptores SGLT2. Este proceso de sobreexpresión de transportadores ha sido relacionado en modelos animales con la activación del sistema RAAS y la activación del factor de transcripción nuclear de los hepatocitos (HNF1A). La hipótesis más aceptada es que los receptores GLUT2 serían capaces de percibir el aumento de la concentración plasmática de glucosa en la membrana basolateral y aumentar la exposición de transportadores SGLT2(65).

Considerando lo previo, es posible entender como la inhibición de SGLT2 representa una estrategia terapéutica eficaz en pacientes con DM2. De hecho, la inhibición de dicho transportador induce una pérdida urinaria mantenida de glucosa de unos 40-80 g/día y una disminución de los niveles de HbA1c entre 0,5-0,7%(66). Cuanto más alto sean los niveles de glucemia y el filtrado glomerular, mayor será la cantidad de glucosa excretada por la orina. Finalmente, teniendo en cuenta que la reabsorción de glucosa se acompaña a una reabsorción de sodio y agua, el efecto glucosúrico de los iSGLT2 induce de forma proporcional un efecto diurético y natriurético.

De forma sencilla, la acción de los iSGLT2 se podría resumir en tres funciones básicas(63):

- Efecto metabólico: la glucosuria ocasiona un balance energético negativo que, en promedio, determina una reducción del peso corporal de unos 2-3 kg. Esta pérdida de

peso se objetiva de forma gradual a lo largo del primer mes de tratamiento y alcanza su máximo a los 3-6 meses de terapia, cuando se activan mecanismos compensatorios que inducen un aumento de la ingesta calórica.

- Efecto hipoglucemiante: como ya se ha expresado previamente, el efecto glucosúrico condiciona una mejoría en el control metabólico del paciente diabético con una reducción de los niveles de HbA1c.
- Efecto diurético y natriurético: la pérdida urinaria de glucosa se acompaña de una pérdida de solutos y agua que determina una reducción en la presión arterial tanto sistólica como diastólica, en un rango de 3-5 mmHg y de 2-3 mmHg, respectivamente.

Sin embargo, los resultados obtenidos en los estudios de seguridad cardiovascular delatan un efecto cardio y nefroprotector de los iSGLT2 que sólo en parte puede ser explicado por estos mecanismos.

Las evidencias clínicas observadas en dichos estudios han generado nuevas preguntas que han impulsado la investigación básica y traslacional hacia la búsqueda de mecanismos más complejos que pudiesen explicar dichos beneficios.

### **Mecanismos de nefroprotección**

En el túbulo proximal del paciente diabético, la hiperexpresión de transportadores SGLT2 y SGLT1, permite no solamente un aumento de la reabsorción de glucosa, sino también de sodio, cloro y fluidos. Este mecanismo determina una disminución en la concentración y aporte de solutos en la luz del túbulo. Dicho descenso se ve mitigado por el mecanismo de retroalimentación túbulo-glomerular que, tras detectar la caída en la concentración de solutos en la porción distal, aumenta el flujo de filtración glomerular. Además, la hiperreabsorción de fluido determina una reducción de la contrapresión tubular en el espacio de Bowman, que es independiente de los niveles de glucosa. De esta manera se genera el conocido efecto de hiperfiltración glomerular típico de la diabetes (67).

De acuerdo con esta hipótesis, la inhibición de los SGLT2 reduce el fenómeno de hiperreabsorción renal en el paciente diabético y de forma consecuente la hiperfiltración glomerular.

Debido a estos mecanismos, la inhibición de los SGLT2 se traduce en una disminución del filtrado glomerular a corto plazo. Dicho efecto ha sido descrito ampliamente en modelos humanos(68). Sin embargo, esta disminución precoz del filtrado permite su preservación a largo plazo, según un modelo bifásico. El mecanismo de retroalimentación túbulo-glomerular

(que se activa de forma paralela a la hiperfiltración glomerular) induce la liberación de ATP por parte de las células de la mácula densa con la consecuente formación de adenosina que actúa sobre los receptores A1 en la arteriola aferente y sobre los receptores A2 en la arteriola eferente, ocasionando vasoconstricción y vasodilatación, respectivamente. La suma de estos mecanismos determina una disminución de la presión capilar glomerular, siendo el efecto neto sobre el filtrado menos previsible al depender del flujo plasmático. Estudios de micropunción renal en ratas parecen confirmar el papel del receptor A1 en la disminución del filtrado glomerular inducido por la empaglifozina(69). A través de este mecanismo, la inhibición de los SGLT2 permite una disminución importante de la presión glomerular acompañada de una leve disminución del filtrado glomerular.

En el estudio EMPA-REG OUTCOME, que incluía pacientes con DM2 y función renal conservada, en el brazo de tratamiento con iSGLT2 se observó una disminución de la función renal frente al brazo tratado con placebo durante las primeras 4 semanas, de forma coherente con la hipótesis antes mencionadas(70). Sin embargo, a los dos años de seguimiento, el filtrado se mantenía estable en los pacientes aleatorizados a recibir empaglifozina, mientras había disminuido de forma progresiva en el grupo placebo (70). Efectos parecidos sobre la función renal se han observado también en ensayos clínicos con canaglifozina y dapaglifozina(14,71,72).

En estudios realizados a posteriori, en pacientes con enfermedad renal crónica, se observó cómo el efecto de los iSGLT2 sobre el perfil glucémico de los pacientes se veía reducido por una disminución en la capacidad renal de filtrar la glucosa, pero el ya mencionado efecto bifásico sobre el filtrado glomerular se mantenía intacto(73).

El paso siguiente consiste en entender cómo la disminución del filtrado glomerular puede garantizar su preservación a largo plazo. Gracias a la disminución de la filtración glomerular y de la presión capilar glomerular inducida con la inhibición de los transportadores SGLT2 se objetiva una reducción de la presión ejercida sobre los capilares glomerulares y una disminución de la filtración de sustancias tóxicas a nivel tubular (albúmina, factores de crecimiento, productos de glicosilación avanzada). La interacción de estas sustancias tóxicas con el sistema tubular requiere energía y termina ocasionando procesos de hipoxia, estrés oxidativo, inflamación y fibrosis favoreciendo y perpetuando la progresión de la enfermedad renal(74).

Además, la tasa de filtración glomerular es la principal responsable y determinante de la reabsorción renal de cloruro de sodio y de forma consecuente, de los mecanismos de transporte

renal y de consumo de oxígeno(75). En el túbulo proximal se reabsorbe la mayoría de los solutos generados por la filtración glomerular, así que, un aumento de este proceso determina un aumento del gasto energético renal. De acuerdo con la teoría tubular de la nefropatía diabética, la disminución de la tasa de filtración en la nefrona y del consumo de oxígeno asociado a los mecanismos de transporte, permitiría preservar la funcionalidad de las nefronas remanentes y del riñón en su totalidad a largo plazo(74).

### **Mecanismos de cardioprotección**

Los iSGLT2 han demostrado determinar un importante beneficio clínico en pacientes con IC. El aspecto más novedoso e interesante es que este beneficio no parece guardar relación con los factores de riesgo cardiovascular clásicos como los niveles de HbA1c, la presión arterial y los niveles de colesterol(76). Además, dicho beneficio se ha objetivado en pacientes con o sin diabetes mellitus y de forma similar en pacientes con enfermedad renal crónica, de manera consistente con independencia de los niveles de función renal(70). Considerando que el efecto hipoglucemiante de estos fármacos se reduce de forma proporcional a los niveles de filtrado glomerular, mientras que los beneficios cardiovasculares no, dicho mecanismo tiene que ser independiente al efecto puramente glucosúrico de estos fármacos.

Uno de los primeros mecanismos de cardioprotección postulado se basa en la mejora de las condiciones de contractilidad del miocardio. A través del efecto diurético y natriurético estos fármacos son capaces de reducir la precarga, lo que determinaría un aumento de la contractilidad ventricular, según la curva de Frank-Starling(77). Además, la inhibición de los SGLT2 disminuye el contenido total de sodio corporal e induce un efecto de hemoconcentración(78).

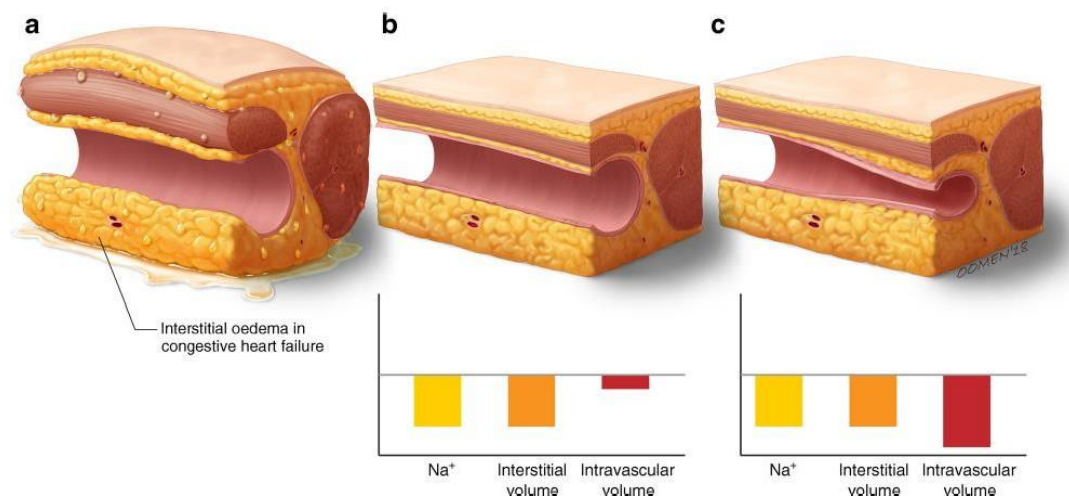
Queda por definir cómo un simple efecto diurético pueda mejorar el pronóstico general de los pacientes con IC, cuando dicho resultado no se ha objetivado nunca en los ensayos clínicos realizados con otros fármacos con acción diurética. Un estudio reciente que ha comparado el efecto de la dapaglifozina frente a un diurético de asa (bumetanida), sugiere que, si bien ambos fármacos ocasionan una reducción del sodio y del volumen intersticial, la dapaglifozina alcanza dicho efecto ocasionando sólo una pequeña reducción del volumen intravascular(79). Finalmente, hay que tener en cuenta que la reducción del volumen intravascular ocasionada por los diuréticos tradicionales resulta especialmente perjudicial en pacientes con IC, puesto que la activación de los reflejos neuro-hormonales acaban determinando una disminución paradójica de la diuresis.

Por tanto, la capacidad de los iSGLT2 de actuar de forma selectiva sobre el volumen intersticial frente al volumen intravascular podría representar el elemento distintivo de esta categoría de fármacos frente a los diuréticos tradicionales(80) (**Gráfico 5**).

Otro mecanismo propuesto centra su atención en los posibles efectos de los iSGLT2 sobre el metabolismo energético a nivel cardiaco.

En situación fisiológica, aproximadamente el 90% de la energía cardiaca se produce a través del metabolismo oxidativo mitocondrial que usa como combustible los ácidos grasos y la glucosa. Como ya se ha comentado previamente, en los pacientes con diabetes existe una reducción de la captación celular de glucosa, como consecuencia del estado de insulino-resistencia. En respuesta a este déficit, se produce un aumento paralelo en la captación de ácidos grasos como sustrato energético. Los ácidos grasos terminan acumulándose en las células, superando su capacidad oxidativa. Este proceso de lipotoxicidad a nivel miocárdico puede llevar a la disfunción mitocondrial y la muerte celular. En este contexto metabólico, los cuerpos cetónicos representan una fuente alternativa que proporciona una alta eficiencia energética y previene el daño oxidativo. Estudios en modelos animales han demostrado cómo los iSGLT2 inducen un aumento de los niveles plasmáticos de cuerpos cetónicos y de su captación por el miocardio(81).

**Gráfico 5.** Efecto diferencial sobre el volumen vascular en pacientes con IC (a) de los iSGLT2 (b) versus los diuréticos tradicionales (c)(80).



Una hipótesis más reciente considera la capacidad de los iSGLT2 de inhibir de forma directa el intercambiador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  (NHE isoforma 1) a nivel de los miocardiocitos. En modelos experimentales de IC se ha objetivado una activación de este intercambiador, lo que determina un aumento de la concentración citoplasmática de sodio y calcio(82). La homeostasis del calcio es fundamental para mantener el mecanismo de excitación-contracción miocárdica.

En pacientes con DM2 se ha objetivado una hiperactivación de los receptores NHE1 y SGLT1 a nivel cardiaco que determina un aumento de la concentración citoplasmática de sodio y un flujo de calcio desde el interior de la mitocondria hacia el citoplasma. Los altos niveles de calcio citoplasmático reducen el gradiente transmembrana de calcio y determinan una reducción de la contracción. Los iSGLT2 parecen determinar un efecto de inhibición sobre los receptores NHE1 y, de forma consecuente, una disminución de las concentraciones citoplasmáticas de sodio y de calcio, aumentando el gradiente transmembrana de calcio y mejorando la contracción cardiaca(82,83).

Finalmente, un último mecanismo para tener en cuenta es el posible efecto antiinflamatorio y antifibrótico de los iSGLT2. Este efecto se llevaría a cabo a través de la inhibición de múltiples componentes celulares y moleculares que normalmente se ven involucradas en los procesos de remodelado cardiaco como los factores de crecimiento de los fibroblastos (TGF-beta1), citoquinas y otros mediadores de la inflamación (IL-6 y TNF-alfa) y la producción de especies reactivas del oxígeno(84,85).

### **Beneficios clínicos y prevención de eventos cardiovasculares**

Como consecuencia de los riesgos cardiovasculares observados tras la comercialización de la rosiglitazona, la *Food and Drug Administration* (FDA) modificó su normativa introduciendo en el año 2008 la obligación de realizar estudios de seguridad cardiovascular previo a la comercialización de nuevos fármacos para el tratamiento de la DM2.

De forma inesperada, los estudios realizados con iSGLT2 demostraron beneficios tanto a nivel cardiovascular como a nivel renal. En los últimos cinco años se han ido publicando varios estudios que han evidenciado los beneficios clínicos de esta categoría de fármacos y ampliado progresivamente sus indicaciones. En febrero de 2022 la FDA autorizó el uso de la empaglifozina como tratamiento para la IC crónica, tanto con fracción de eyección de ventrículo izquierdo preservada reducida, con independencia de la presencia de DM2.

Los tres grandes ensayos de seguridad cardiovascular publicados previo a la comercialización de la Empaglifozina, la Canaglifozina y la Dapaglifozina son respectivamente el estudio EMPA-REG, el CANVAS y el DECLARE-TIMI 58(13–15).

El estudio EMPA-REG se realizó en una población de pacientes con DM2 con enfermedad cardiovascular establecida. El estudio contó con un tamaño muestral de 7.000 pacientes que fueron aleatorizados en tres brazos (1:1:1) para recibir tratamiento con empagliflozina 10mg, empagliflozina 25mg y placebo, realizándose un seguimiento en media de 3 años. Como en el resto de los estudios se utilizó una variable resultado primaria compuesta de eventos cardiovasculares mayores (*major adverse cardiovascular events*, MACE), que incluye mortalidad por causa cardiovascular, infarto agudo de miocardio y ictus no mortal. Además, se estudiaron varios resultados secundarios como tiempo de hospitalización por angina no mortal, infarto de miocardio silente, mortalidad por cualquier causa, tiempo de inicio de micro y macroalbuminuria, y necesidad de hospitalización por IC.

El objetivo primario se cumplió en 490 de los 4.867 pacientes (10,5%) del grupo de empaglifozina y en 282 de 2.333 pacientes (12,1%) del grupo placebo (HR 0,86,  $p=0,04$ ). No hubo diferencias significativas entre la tasa de infartos agudos de miocardio o de accidentes cerebrovasculares en ambos grupos, pero en el grupo de la empaglifozina se observó una reducción significativa de la tasa de muertes por causa cardiovascular, con un 38% de reducción de riesgo relativo. Además, se objetivó una reducción de la hospitalización por IC con una reducción del riesgo relativo del 35% y una reducción de la mortalidad por cualquier causa con una reducción del riesgo relativo del 32%.

Los estudios DECLARE-TIMI 58 y CANVAS presentan un diseño muy parecido al estudio EMPA-REG OUTCOME con una diferencia fundamental: en estos dos estudios se incluyeron no sólo pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, sino también a pacientes de alto riesgo cardiovascular en prevención primaria (13–15).

El estudio CANVAS cuenta con un tamaño muestral de 10.142 pacientes los cuales se aleatorizaron en tres brazos (1:1:1) para recibir canagliflozina 300mg al día, canagliflozina 100mg al día o placebo, con un seguimiento medio de 2,4 años. La variable resultado primaria fue la misma que se utilizó en el EMPA-REG (MACE) y como resultados secundarios se valoraron la muerte por causa cardiovascular y hospitalización por IC, la progresión de la albuminuria, y la mortalidad por cualquier causa y por causa cardiovascular. Se observó una reducción significativa del desenlace primario (26,9 eventos por 1.000 pacientes-año en los pacientes tratados con canagliflozina y 31,5 en el grupo placebo) (HR 0,86,  $p< 0,001$  para no

inferioridad). Sin embargo, cada objetivo no alcanzó la significación estadística por separado. Finalmente, el riesgo de hospitalización por IC se redujo significativamente (HR 0,67).

En contraposición a los beneficios se observó una mayor frecuencia de amputaciones en los brazos de tratamiento (6,3 por mil frente a 3,4 por mil en el brazo con placebo) así como de fracturas (15,4 por mil versus 11,9 por mil), juntos con las ya mencionadas infecciones génitourinarias.

El tercer estudio de seguridad cardiovascular de los iSGLT2 fue el DECLARE-TIMI 58, un estudio randomizado multicéntrico con un tamaño muestral de 17000 pacientes diabéticos que se aleatorizaron que evaluó el efecto de dapaglifozina 10mg diario frente a placebo en pacientes de alto riesgo cardiovascular (con/sin enfermedad cardiovascular establecida) con un seguimiento medio de 4,2 años. Los dos objetivos primarios de eficacia incluían el tiempo hasta la aparición de MACE y el tiempo hasta la aparición del outcome compuesto de muerte cardiovascular u hospitalización por IC. Como outcome secundario se estudió un objetivo combinado de eficacia renal y la mortalidad por cualquier causa. El estudio alcanzó el criterio de no inferioridad frente a placebo, pero no el de superioridad. De hecho, analizando los criterios de eficacia no hubo una reducción significativa del MACE (8,8% en el grupo de dapaglifozina y 9,4% en el placebo con un hazard ratio 0,93; IC 95%: 0,84-1,03; p=0,17) pero si se redujo el objetivo combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por IC (4,9% frente al 5,8%; hazard ratio 0,83; IC 95%: 0,73-0,95; p=0,005) sobre todo a expensas de la reducción de ingresos por IC. Finalmente, no se objetivaron diferencias significativas en la mortalidad cardiovascular.

Un análisis conjunto de los resultados de estos estudios parece evidenciar un efecto de clase claramente positivo y robusto en la prevención de hospitalización por IC, mientras que la eficacia en la prevención de eventos cardiovascular resulta más difícil de establecer.

Los datos sugieren que esta clase de fármacos son capaces de reducir de forma moderada la aparición de eventos cardiovascular mayores o, por lo menos, partes de ellos. Aun así, dicho efecto parece ser más evidente en pacientes en prevención secundaria, mientras que, en pacientes de alto riesgo cardiovascular, pero en prevención primaria, no hay un claro consenso.

Un metaanálisis reciente ha unificado los datos recogidos en estos tres ensayos llegando a las siguientes conclusiones(86):

- El tratamiento con iSGLT2 reduce la aparición de eventos cardiovasculares mayores (MACE) como outcome compuesto y de infarto del miocardio, así como de muerte por

causa cardiovascular en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, pero no en prevención primaria

- No se ha objetivado un efecto significativo en la prevención de enfermedad cerebrovascular en ninguna de las categorías analizadas
- El riesgo de hospitalización por IC es significativo y robusto tanto en pacientes en prevención secundaria, así como en prevención primaria y al mismo tiempo en paciente con diagnóstico previo de IC o sin diagnóstico
- La mortalidad por cualquier causa disminuye en ambos grupos, aunque de forma bastante heterogénea con un hazard ratio de 0,83 (0,75-0,92) en paciente en prevención secundaria, frente a un hazard ratio de 0,9 (0,77-1,05) en pacientes en prevención primaria

## **iSGLT2 e IC**

A partir de los resultados de los estudios de seguridad cardiovascular, donde se objetivó una reducción promedia del 30% de las hospitalizaciones por IC, se han realizado diversos estudios que han ido aclarando el papel de los iSGLT2 en la IC.

El primer ensayo clínico que valoró el efecto de los iSGLT2 en IC, incluyendo pacientes con IC-FEr con o sin DM2, fue el DEFINE-HF. Este estudio aleatorizado, realizado sobre una población de 260 pacientes con diagnóstico de IC-FEr y clase funcional de la NYHA II-III, comparó el tratamiento con dapagliflozina frente a placebo durante 12 semanas. El ensayo concluyó que los pacientes tratados con dapagliflozina mejoraban su situación clínica en un objetivo compuesto que incluía la disminución del péptido natriurético y un aumento igual o superior a 5 puntos en el Cuestionario Kansas City (KCCQ) (87).

Estos resultados han sido posteriormente confirmados por nuevos ensayos clínicos que han validado el uso de los iSGLT2 en pacientes con IC-FEr e IC-FEp, con independencia de la presencia de DM2.

Los estudios EMPEROR-REDUCE y el DAPA-HF, fueron realizados en pacientes con IC-FEr, que fueron aleatorizados respectivamente a tratamiento con empagliflozina y dapagliflozina frente a placebo. En ambos estudios se eligió como objetivo primario una medida compuesta por empeoramiento de la IC y muerte por causas cardiovasculares, objetivándose una reducción del mismo del 25% en el EMPEROR-REDUCE y del 26% en el DAPA-HF(88,89). Dichos resultados se han vuelto a confirmar en pacientes con IC-FEp en los estudios EMPEROR-PRESERVED y DELIVER, con empagliflozina y dapagliflozina, respectivamente(90,91).

Finalmente, dichos datos han sido comprobados por un exhaustivo metaanálisis que ha demostrado como los iSGLT2 determinan una disminución del riesgo de hospitalización por IC, alargan la supervivencia y mejoran el estado de salud en pacientes con IC, independientemente de su fracción de eyección(92).

Estos resultados han marcado un cambio de paradigma en el manejo de la IC, de hecho tanto la empagliflozina como la dapagliflozina han sido aceptadas como fármacos modificadores de la enfermedad en pacientes con IC, en todo el espectro de fracción de eyección y de forma independiente a la presencia de DM2(93).

### **Uso intra-hospitalario de los iSGLT2**

Tras la publicación de los resultados del estudio EMPEROR-REDUCE, la *Food and Drug Administration* aprobó el uso de la empagliflozina para pacientes con IC-FEr. A partir de este momento, las indicaciones de los iSGLT2 se han ido ampliando.

Uno de los aspectos que los ensayos clínicos posteriores han explorado ha sido la eficacia y la seguridad sobre el uso intrahospitalario de los iSGLT2. La IC descompensada representa una de las primeras causas a nivel de hospitalización asociándose además con un pobre pronóstico tras el alta, con un alto riesgo de re-hospitalización y muerte (20-30%) durante los primeros 3-6 meses posteriores al alta hospitalaria (94).

Considerando el ya demostrado efecto beneficioso de esta categoría de fármacos sobre la mortalidad y hospitalización en pacientes con IC crónica, el paso siguiente ha sido valorar la eficacia y la seguridad de los iSGLT2 en pacientes con IC aguda.

El primer estudio realizado en esta dirección fue el SOLOIST-WHF, que valoró los efectos de la introducción precoz de los iSGLT2 tras un episodio de IC descompensada. En este sentido, el estudio no iba dirigido de forma específica al uso intrahospitalario de los iSGLT2, de hecho, solo una parte de la muestra ( 48,8%) recibió el fármaco previo al alta, mientras que el resto comenzó en los dos días inmediatamente siguientes al alta. Tras realizar un seguimiento de 9 meses, en el grupo de tratamiento con sotagliflozina se objetivó un menor número de eventos significativos como muerte, re-hospitalización y consultas a urgencias. Además, los pacientes tratados con sotagliflozina no presentaron efectos adversos significativos, tanto a nivel renal como metabólico y hemodinámico, salvo la ya conocida asociación con infecciones gènitourinarias(95).

De forma paralela, se publicó un pequeño ensayo clínico, el EMPA-RESPONSE-AHF, realizado sobre una población de 80 pacientes ingresados por IC aguda. Durante las primeras 24 horas tras el ingreso los pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento con empagliflozina o placebo. En el grupo de intervención se objetivó un mejor resultado en la variable compuesta de mortalidad, re-hospitalización y empeoramiento de la IC a los 60 días. Además, el uso intrahospitalario y precoz de la empagliflozina presentó un óptimo perfil de seguridad(94).

Los resultados de este pequeño estudio piloto permitieron la realización de un ensayo clínico más amplio con empagliflozina, el estudio EMPULSE, en el que se reclutaron 530 pacientes hospitalizados por IC agudo, que fueron aleatorizados a recibir tratamiento con empagliflozina o placebo durante el ingreso. Las características clínicas de dicha población presentan rasgos muy similares a las que se puede encontrar en la vida real (edad media de 70 años, NYHA II-III, filtrado glomerular de 50 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, presencia de diabetes en la mitad de los casos). Se realizó un seguimiento de 90 días, siendo el objetivo primario combinado el tiempo hasta la muerte por cualquier causa, el número de descompensaciones por IC (visitas a urgencias, reingresos...), el tiempo hasta la descompensación y/o calidad de vida (medido mediante el KCCQ). El uso de empagliflozina demostró, de forma estadísticamente significativa, un beneficio clínico neto comparado con placebo, debiendo destacarse que empagliflozina fue superior en cuanto a la mortalidad por cualquier causa (4,2% en el grupo empagliflozina frente al 8,3% de placebo) y las descompensaciones por IC (10,6% frente al 14,7%)(27).

Finalmente, otro pequeño estudio randomizado valoró la eficacia del uso intrahospitalario de empagliflozina en pacientes ingresados por IC aguda (96). Este estudio, realizado en una población de 59 pacientes que fueron aleatorizados a recibir tratamiento con empagliflozina frente a tratamiento convencional independientemente de la presencia de DM2, valoró no solamente la eficacia en términos de descongestión, sino que analizó también variables clínicas y analíticas relativas a la seguridad a nivel renal de dicha estrategia. Los pacientes que recibieron tratamiento con empagliflozina presentaron un mayor efecto de descongestión expresado como variación en los niveles de péptido natriurético de tipo b N-terminal (NT-proBNP), una mayor hemoconcentración y un mayor volumen de diuresis durante del ingreso. Además, no se objetivaron diferencias significativas a la hora de comparar la evolución de la función renal en los dos brazos.

Estos datos empujaron un cambio en las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) en la guía presentada en el 2023, cuando por primera vez se introdujo la posibilidad de

mantener o empezar tratamiento intrahospitalario con iSGLT2 en los pacientes con diagnóstico previo de IC o con riesgo elevado de padecerla(97).



# CAPÍTULO I

## Publicación (anexo I)

Sanz-Cánovas J, Ricci M, Cobos-Palacios L, López-Sampalo A, Hernández-Negrín H, Vázquez-Márquez M, Mancebo-Sevilla JJ, Álvarez-Recio E, López-Carmona MD, Pérez-Velasco MÁ, Pérez-Belmonte LM, Gómez-Huelgas R, Bernal-López MR.. **Effects of a New Group of Antidiabetic Drugs in Metabolic Diseases.** *Rev. Cardiovasc. Med.* 2023, 24(2), 36.

## Objetivo general

Estudiar la eficacia y la seguridad de los iSGLT2 en pacientes con diagnóstico de DM2 e IC en condiciones de vida real.

## Objetivos específicos

Realizar una revisión narrativa de la literatura sobre los efectos cardiometabólicos de los iSGLT2.

## Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en los pacientes con diabetes. Los iSGLT2 son fármacos novedosos ampliamente utilizados por su gran beneficio, independiente de la presencia de DM2, en la prevención de la hospitalización por IC descompensada y en la protección renal, limitando el deterioro de la tasa de filtración glomerular(89,91,98,99). Estos fármacos también han mostrado beneficios en la prevención de eventos cardiovasculares ateroscleróticos y mortalidad cardiovascular en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida o alto riesgo vascular(14,15,98,100). Por otro lado, los pacientes con DM2 suelen presentar una elevada carga de comorbilidades asociadas, incluyendo hipertensión arterial, dislipidemia, hiperuricemia, obesidad, hígado graso, síndrome de ovario poliquístico (SOP), envejecimiento vascular, enfermedades respiratorias u osteoporosis y fracturas. El manejo del paciente con DM2 necesita una de visión integral que tenga en cuenta las principales comorbilidades.

A continuación, se ofrece una revisión de la literatura sobre la evidencia actual respecto al efecto de los iSGLT2 sobre las enfermedades metabólicas.

## Obesidad

Múltiples estudios han demostrado la asociación entre el IMC (índice de masa corporal) y la incidencia de la DM2(101–103). Los iSGLT2 tienen un efecto beneficioso sobre la reducción de peso en pacientes con DM2 que presentan obesidad o sobrepeso, a expensas de una reducción

de la grasa corporal(104). Existen diferentes mecanismos por los que los iSGLT2 reducen el peso corporal. En primer lugar, la pérdida de peso puede deberse a la pérdida de calorías relacionada con el aumento de la excreción urinaria de glucosa. En segundo lugar, la glucosuria induce un aumento de las concentraciones de glucagón, que puede influir en la lipólisis y en los niveles de cuerpos cetónicos. Esta movilización de la grasa acumulada influiría en la reducción del peso corporal. Por último, la relación leptina/adiponectina, utilizada como marcador de resistencia a la insulina en pacientes sin DM2, disminuye durante el tratamiento con estos fármacos(104). Este efecto sobre el peso y la composición corporal ha sido demostrado también en pacientes sin DM2. Los datos extrapolados de los metaanálisis de ensayos clínicos, con un período de seguimiento medio de dos años, demuestran que la monoterapia con SGLT2 se asocia a una reducción del peso corporal promedia de -2,32 kg, frente a -1,01 kg comparado con placebo(105).

### **Dislipemia**

La DM2 y la dislipemia son dos entidades que coexisten con frecuencia. En diferentes revisiones sistemáticas y metaanálisis, se ha observado que los iSGLT2 inducen una reducción significativa de los niveles de triglicéridos, así como un aumento del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), del colesterol total, del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y del colesterol no HDL(106,107).

En pacientes con DM2 y dislipidemia, el uso de iSGLT2 produce un pequeño aumento de los niveles de colesterol LDL y HDL y una pequeña disminución de la concentración de triglicéridos. Este aumento de la concentración de colesterol LDL se combina con una reducción de las partículas aterogénicas pequeñas y densas de colesterol LDL, un efecto que podría desempeñar un papel significativo en la reducción del riesgo cardiovascular(108).

### **Hipertensión arterial**

El efecto de los iSGLT2 en reducción de la presión arterial sistólica y diastólica ha sido ampliamente descrito en pacientes con DM2, tanto hipertensos como normotensos (63). Este efecto hipotensor puede ser una importante ventaja clínica adicional para los pacientes con DM2(109,110).

Además, el efecto beneficioso de los iSGLT2 sobre la presión arterial no se limita exclusivamente a los pacientes con DM2 y sobrepeso u obesidad. Se han publicado estudios en los cuales el tratamiento con empaglifozina determina una reducción significativa de la presión arterial diurna y nocturna, así como en la monitorización continua de 24h en pacientes

normotensos sin diabetes(111). Por último, se está estudiando el efecto de los iSGLT2 para su uso en pacientes sin diabetes con hipertensión resistente, definida como la presión arterial por encima del objetivo a pesar de estar tomando 3 o más medicamentos antihipertensivos, incluyendo un diurético, a dosis óptimas(112).

### **Hiperuricemia**

La hiperuricemia se define como un trastorno del metabolismo de las purinas en el que se objetiva un aumento de los niveles séricos de ácido úrico, pudiendo provocar ataques de gota. La hiperuricemia se asocia a un aumento de la morbilidad y mortalidad asociada a enfermedad renal y cardiovascular, y su reducción en pacientes con DM2 puede reducir las complicaciones microvasculares y macrovasculares(113,114). Los iSGLT2 han demostrado disminuir los niveles de ácido úrico en varios estudios clínicos(115). El mecanismo principal que se ha descrito es un efecto uricosúrico que se produce como consecuencia de la glucosuria(116,117).

Este efecto hipouricemiante se ha demostrado también en individuos sin DM2(118). Finalmente, un metaanálisis reciente mostró que los iSGLT2 no sólo pueden reducir los niveles de ácido úrico, sino también prevenir los acontecimientos adversos relacionados con la gota en personas con DM2(119).

### **Enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD)**

La enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD), anteriormente conocida como hígado graso no alcohólico (NAFLD), se ha convertido en la principal causa de enfermedad hepática crónica en todo el mundo. Es una comorbilidad especialmente frecuente en pacientes con DM2 y/o síndrome metabólico(120).

Los fármacos antidiabéticos clásicos, como la pioglitazona, demostraron una mejora significativa del perfil hepático y de la histología hepática tanto en pacientes con MASLD con y sin DM2. El efecto de las nuevas terapias antidiabéticas, como los iSGLT2, en la MASLD está siendo evaluado en diversos estudios. En un metaanálisis reciente, los iSGLT2 mostraron una tendencia a reducir la esteatosis, aunque estos resultados no fueron significativos(121). Otro metaanálisis demostró una reducción significativa en los niveles plasmáticos de las transaminasa en pacientes con MASLD y DM2 tratados con iSGLT2, en comparación con otros tratamientos antidiabéticos, incluida la pioglitazona(122). Además, tres ensayos controlados aleatorizados, dos de ellos con ipraglifozina y otro con dapaglifozina, han demostrado cómo el uso de iSGLT2 puede mejorar significativamente la función hepática en comparación con otros

fármacos antidiabéticos, independientemente de la disminución de la glucemia o de la pérdida de peso(123–125).

En resumen, aunque las intervenciones sobre el estilo de vida representan el principal tratamiento de la MASLD, el uso de iSGLT2 parece tener una eficacia potencial sobre los parámetros bioquímicos e histológicos. Sin embargo, actualmente se recomienda realizar más estudios para comprender los mecanismos por los que los iGLT2 tienen estos efectos beneficiosos(126,127).

### **Síndrome de ovario poliquístico (SOP)**

El SOP es la afección endocrinológica más frecuente en mujeres en edad reproductiva. Esa condición patológica se relaciona estrechamente con la aparición de complicaciones metabólicas y cardiovasculares; además, su asociación con la DM2 es frecuente(128). El tratamiento principal consiste en la intervención en el estilo de vida y fármacos como la metformina y los anticonceptivos orales. Estas medidas no abordan con éxito las consecuencias metabólicas a largo plazo en las pacientes con SOP. Por lo tanto, los iSGLT2 podrían ser una nueva opción de tratamiento debido a sus efectos beneficiosos sobre la glucemia y el sistema cardiovascular, que son complicaciones frecuentes en las pacientes con SOP(129).

Los estudios disponibles sobre el uso de iSGLT2 en el SOP son actualmente escasos. Un reciente ensayo aleatorizado, abierto y de no inferioridad demostró que canagliflozina no era inferior a metformina en pacientes con SOP con resistencia a la insulina(130). Otro ensayo clínico mostró una mejora significativa de las medidas antropométricas y la composición corporal, el sobrepeso y la obesidad en mujeres afectadas por SOP tratadas con empaglifozina en comparación con metformina, diferencias confirmadas en el análisis de regresión lineal tras el ajuste por covariables relevantes(131). Por último, un ensayo clínico con licoglifozina, un inhibidor dual del cotransportador 1/2 de sodio-glucosa, no mostró efectos sobre el peso corporal a corto plazo, pero la licoglifozina produjo una reducción del 6% del peso corporal en pacientes obesas tratadas por lo menos durante 12 semanas(132).

Aunque los iSGLT2 no están aprobados actualmente para el tratamiento del SOP, y aún se necesitan más ensayos clínicos aleatorizados, esta familia de fármacos antidiabéticos podría ser útil para las pacientes con SOP debido a los efectos beneficiosos sobre la glucemia y el sistema cardiovascular, mejorando comorbilidades como la hipertensión, la dislipidemia, la DM2, la hiperuricemia, el sobrepeso o la obesidad(129).

### **Envejecimiento vascular**

El envejecimiento vascular consiste en las modificaciones orgánicas y funcionales que se producen en los vasos sanguíneos asociadas a la edad. La rigidez arterial, la aterosclerosis, la calcificación vascular y los niveles elevados de  $\beta$ -amiloide están implicados en el desarrollo del envejecimiento vascular. La rigidez arterial es un factor de riesgo cardiovascular, frecuente en pacientes con DM2 y asociado a la aparición de eventos cardiovasculares. En múltiples ensayos clínicos se ha demostrado que los iSGLT2 mejoran la rigidez arterial y la resistencia vascular al reducir la presión arterial(133). Estos fármacos reducen la rigidez arterial y la resistencia vascular debido a la disminución de la activación de las células endoteliales, estimulando la vasorrelajación directa y mejorando la disfunción endotelial o la expresión de moléculas y células proaterogénicas(134).

En cuanto a las evidencias clínicas del efecto de los iSGLT2 sobre el envejecimiento vascular, la dapaglifozina, la empaglifozina y la canaglifozina han mostrado efectos beneficiosos en pacientes con DM2(135–137). La empaglifozina mejoró la velocidad de la onda de pulso (VOP) y la rigidez arterial en comparación con la metformina(137). Además, un estudio demostró que había una diferencia significativa en el cambio de la VOP estimada a las 24 horas a favor de dapaglifozina frente a placebo(138). Por último, un metaanálisis reciente mostró que los iSGLT2 no disminuyen la VOP en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o factores de riesgo cardiovascular, pero causan una ligera y significativa disminución de la VOP en pacientes con DM2(139). En resumen, los iSGLT2 son fármacos con unas perspectivas prometedoras para la mejora de la función vascular y el retraso del envejecimiento vascular.

### **Osteoporosis y riesgo de fracturas**

El efecto de los iSGLT2 sobre el metabolismo óseo, el desarrollo de osteoporosis y el riesgo de fracturas es muy debatido. Los datos disponibles hasta la fecha no han encontrado una relación estadística entre el uso de empaglifozina y un aumento del riesgo de fractura(140). Con respecto a la dapaglifozina se han encontrado resultados contradictorios(72,141). En el ensayo CANVAS se observó un aumento de la incidencia de fracturas en pacientes tratados con canaglifozina(142–144). Este efecto podría explicarse por varios mecanismos. La reducción de peso puede contribuir a la pérdida ósea debido al efecto directo de la reducción de la masa de tejido blando sobre el hueso(144). Además, la disminución del tejido adiposo podría reducir la actividad de la aromatasa, disminuyendo los niveles de estradiol y aumentando el recambio óseo(145,146). Por último, la disminución del transporte de sodio en el túbulo contorneado proximal facilita un aumento de los niveles séricos de fósforo, lo que podría estimular la hormona paratiroidea, potenciando el recambio óseo y aumentando el riesgo de

fracturas(147). Datos más recientes sugieren la ausencia de una relación significativa entre el uso de iSGLT2 y el aumento del riesgo de fractura, de forma que los hallazgos del programa CANVAS podrían explicarse por un sesgo de selección(148,149).

### **Enfermedades respiratorias**

Las enfermedades respiratorias suelen presentarse como comorbilidades en pacientes con DM2, IC y/o ERC. Las pruebas sobre el uso de iSGLT2 en las enfermedades respiratorias son escasas, pero existen datos preliminares que deben confirmarse en futuros estudios.

Un metaanálisis reciente concluyó que el uso de iSGLT2 puede reducir significativamente la aparición de asma y síndrome de apnea del sueño(150). Otro estudio encontró una reducción del riesgo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y de hipertensión pulmonar. Finalmente, otro metaanálisis mostró una reducción significativa de la aparición de patología infecciosa respiratoria asociada al uso de iSGLT2(151).

Se precisan nuevas investigaciones sobre el posible beneficio de los iSGLT2 en la prevención primaria y secundaria de diversos trastornos respiratorios.

**Tabla 5.** Efectos cardiometabólicos de los iSGLT2

<b>Efectos cardiometabólicos de los iSGLT2</b>	
Obesidad	Pérdida moderada de peso, tanto en pacientes con DM2 como sin DM2
Dislipemia	Disminución significativa de los triglicéridos Aumento de colesterol (total, LDL, HDL, no-HDL) Reducción de las partículas pequeñas y densas de LDL
Hipertensión arterial	Reducción de la presión arterial sistólica y diastólica, tanto en paciente normotensos como hipertensos con/sin DM2
Hiperuricemia	Reducción de los niveles plasmáticos de ácido úrico en paciente con/sin DM2 Posible prevención de los episodios de gota en pacientes sin DM2
Hígado graso no alcohólico	Reducción de los niveles séricos de transaminasas, de forma independiente a la pérdida de peso y del efecto hipoglucemiante
Síndrome del ovario poliquístico	Posible mejora de los parámetros antropométricos, la resistencia a la insulina y el riesgo cardiovascular
Envejecimiento vascular	Reducción de la rigidez arterial y la resistencia vascular
Osteoporosis y fracturas	No se ha confirmado una asociación con el riesgo de osteoporosis y fracturas
Enfermedades respiratorias	Se especula con una potencial reducción de enfermedades respiratorias infecciosas y no infecciosas (no confirmado)

iSGLT2: inhibidores del SGLT2, DM2: diabetes mellitus tipo 2, HDL: lipoproteínas de alta densidad, LDL: lipoproteínas de baja densidad





## CAPITULO II

## Publicación (anexo II)

Pérez-Belmonte LM, Ricci M, Sanz-Cánovas J, Cobos-Palacios L, López-Carmona MD, Ruiz-Moreno MI, Millán-Gómez M, Bernal-López MR, Jansen-Chaparro S, Gómez-Huelgas R. **De-Intensification of Antidiabetic Treatment Using Canagliflozin in Patients with Heart Failure and Type 2 Diabetes: Cana-Switch-HF Study.** J Clin Med. 2021 May 8;10(9):2013.

## Hipótesis

El tratamiento con iSGLT2 en pacientes ambulatorios con DM2 mal controlada puede simplificar el tratamiento antidiabético de manera eficaz y segura.

## Objetivo general

Estudiar la eficacia y la seguridad de los iSGLT2 en pacientes con diagnóstico de DM2 e IC en condiciones de vida real.

## Objetivos específicos

1. Analizar, en pacientes ambulatorios con IC y DM2 mal controlada, el efecto del cambio de tratamiento a canagliflozina en la simplificación del tratamiento antidiabético, expresado como reducción en el número de fármacos antidiabéticos orales y variación en la dosis de insulina basal, y su efecto en el control glucémico.
2. Evaluar el impacto de dicha intervención en la simplificación del tratamiento de la IC, en los parámetros antropométricos y hemodinámicos, y sobre la calidad de vida de los pacientes.
3. Analizar la seguridad de dicha intervención en términos de aparición de efectos adversos y de MACE.

## Materiales y métodos

Este trabajo se basa en un estudio de vida real de tipo observacional retrospectivo. El trabajo se ha realizado en una muestra de pacientes que realizaban seguimiento ambulatorio en consulta monográfica de IC en dos hospitales de Málaga (Hospital Regional Universitario de Málaga y Hospital Helicópteros Sanitarios) entre enero 2017 y diciembre 2020. Los investigadores de cada centro revisaron los informes médicos de cada paciente para recoger los datos.

Los pacientes incluidos cumplían los siguientes criterios:

- Diagnóstico previo de DM2 e IC
- Inadecuado control metabólico, definido por valores de HbA1c entre 7% y 9,5%
- Tratamiento antidiabético previo con metformina en combinación con  $\geq 2$  fármacos antidiabéticos orales, o metformina en combinación con insulina según esquema basal-plus
- Estabilidad del tratamiento en los últimos 3 meses

Criterios de exclusión:

- Tratamiento previo con iSGLT2

Los antidiabéticos no insulínicos (excluida la metformina) fueron sustituidos por canagliflozina 100 mg/día, que podía aumentarse hasta 300 mg/día durante el seguimiento si la cifras de HbA1c se mantenían  $> 7\%$  o los profesionales sanitarios lo consideraban apropiado según su criterio clínico. Todos los pacientes recibieron recomendaciones generales durante el seguimiento para seguir una dieta de tipo mediterráneo y realizar actividad física de acuerdo con su clase funcional. El tratamiento antihipertensivo, los diuréticos y los hipolipemiantes se modificaron en caso necesario a juicio de los profesionales sanitarios.

Se realizó un seguimiento de los pacientes a los 3, 6 y 12 meses de iniciar el tratamiento con canagliflozina. Se recogieron una amplia gama de variables sociodemográficas, antropométricas, clínicas y analíticas.

Otras variables recogidas tras el cambio de tratamiento fueron la puntuación total de síntomas de IC en la versión española del KCCQ, el riesgo vascular, estimado mediante la ecuación de Framingham adaptada a la población española (Estudio REGICOR)(152); enfermedad hepática grasa, estimada mediante el Fatty Liver Index (FLI)(153), reacciones adversas a medicamentos, episodios hipoglucémicos, según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes; necesidad de interrupción del tratamiento con canagliflozina debido a acontecimientos adversos. Finalmente, se analizó la aparición de eventos cardiovasculares adversos expresado como variable compuesta tipo MACE.

Todos los pacientes recibieron información personalizada verbal y por escrito, firmada por el investigador principal, explicando los objetivos del estudio y solicitando su participación voluntaria. El protocolo del estudio tuvo la aprobación del Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga (CANA-HF-22-03-18) y fue realizado según las normas establecidas por la Declaración de Helsinki.

## Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS Statistics para Windows, versión 15.0. Las variables cuantitativas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar y las cualitativas como valores absolutos y porcentajes. Para comparar las variables cuantitativas se utilizaron la prueba t de Student y el análisis de varianza de medidas repetidas, mientras que para las variables cualitativas se utilizaron la prueba de la  $\chi^2$  de Pearson y la prueba de McNemar.

## Resultados

Se incluyeron 121 pacientes en el estudio. Las características sociodemográficas y clínica basales se detallan en la **tabla 6**.

El tratamiento con metformina en combinación con 2 agentes antidiabéticos no insulínicos era el esquema terapéutico más utilizado antes del cambio (43,8%), seguido del esquema de metformina en combinación con insulina basal más un agente antidiabético no insulínico (37,2%), metformina en combinación con insulina basal más 2 agentes antidiabéticos no insulínicos (10,7%), y metformina en combinación con 3 agentes antidiabéticos no insulínicos (8,3%).

Después del cambio, todos los pacientes comenzaron tratamiento con canagliflozina 100 mg/día. La dosis de canagliflozina se aumentó a 300 mg/día en 58 pacientes (48,7%) a los 3 meses y en 79 pacientes (68,1%) a los 6 meses.

Desde el inicio hasta los 12 meses, hubo una reducción en el número de antidiabéticos agentes (desde  $3,1 \pm 1,0$  a  $2,1 \pm 0,8$  fármacos con  $p < 0,05$ ) y una disminución progresiva de la dosis de insulina basal (desde  $20,1 \pm 9,8$  a  $10,1 \pm 6,5$  unidades con  $p < 0,01$ ). La reducción en el número de fármacos resultó estadísticamente significativa ya a los 3 meses.

El porcentaje de pacientes que utilizaron insulina basal disminuyó del 47,9% entre el inicio y la revisión a los 3 meses, del 36,2% a los 6 meses ( $p < 0,01$ ) y al 31,3% a los 12 meses ( $p < 0,01$ ).

El porcentaje de pacientes que utilizaron diuréticos también fue significativamente menor a los 6 y 12 meses. No hubo cambios significativos en otros medicamentos. En lo que respecta al control glucémico, se observaron reducciones significativas de la glucemia en ayunas y HbA1c ya a los 3 meses de seguimiento. La proporción de pacientes con HbA1c  $< 7\%$  aumentó significativamente, del 16,8% de los pacientes a los 3 meses al 63,5% a los 12 meses ( $p < 0,001$ ).

Durante el seguimiento, los pacientes tratados con canagliflozina experimentaron pérdida de peso, con reducciones significativas en el IMC, disminuyó la proporción de pacientes con IMC  $\geq$

30 kg/m<sup>2</sup> y la circunferencia de la cintura. Los niveles de presión arterial sistólica y diastólica también disminuyeron, mientras que no hubo cambios significativos en la frecuencia cardíaca.

La puntuación total de síntomas del KCCQ aumentó progresivamente desde el inicio hasta los 12 meses (desde 62,2 ± 24,8 a 75,9 ± 28,0, p < 0,01). También mejoró la clase funcional de la NYHA, con una menor proporción de pacientes en clase III tras el cambio y alcanzando su punto más bajo a los 12 meses (15,7% frente a 38,0% al inicio del estudio con p < 0,01). El riesgo vascular (escala REGICOR) también disminuyó durante el seguimiento, de 18,9 ± 12,4 a 8,5 ± 5,1 (p < 0,001), al igual que el FLI, de 79,9 ± 22,1 a 63,0 ± 13,2 (p < 0,01).

Se observaron diferencias significativas desde el inicio hasta los 12 meses en diferentes variables de laboratorio: ácido úrico (-0,9 mg/dL, p < 0,05), colesterol LDL (-17,8 mg/dL, p < 0,01), colesterol HDL (+6,4 mg/dL, p < 0,05), colesterol total (-29,7 mg/dL, p < 0,01), triglicéridos (-28,9 mg/dL, p < 0,01), NT-proBNP (-565,5 pg/mL, p < 0,01) y coeficiente albúmina/creatinina urinaria (-45,5 mg/g, p < 0,01).

En cuanto a las variables de seguridad, 15 pacientes (13,0%) presentaron una reacción adversa a canagliflozina al final del seguimiento (7 infecciones urinarias y 8 infecciones micóticas genitales), que conllevó la suspensión del fármaco en 6 pacientes (5,0%).

Los datos previamente descritos se detallan en la **tabla 7**.

## Discusión

En este estudio en vida real se ha objetivado que, en pacientes con IC y DM2 que presentaban un control metabólico inadecuado, el cambio de antidiabético oral a canagliflozina permitía una simplificación del tratamiento, determinando una disminución del número total de fármacos antidiabéticos orales, así como en las dosis de insulina basal.

Además, esta simplificación de tratamiento conllevó a una mejoría en el control metabólico con una disminución significativa en los niveles de HbA1c. Asimismo, el uso de canagliflozina tuvo un efecto favorable en el perfil cardio-renal-metabólico con una disminución de las dosis de diuréticos, una disminución del peso corporal, de la presión arterial y una mejora de la calidad de vida de los pacientes. Finalmente, durante el seguimiento de los pacientes se objetivó una reducción en el número de visitas a urgencias y de hospitalizaciones por IC.

La IC es un síndrome crónico y complejo que suele ir asociado a otras enfermedades crónicas concomitantes, como la DM2(154). Como consecuencia de estas asociaciones, los pacientes con IC suelen estar sometidos a polifarmacia, lo que hace que el abordaje terapéutico sea muy

complejo y expone a un mayor riesgo de presentar efectos adversos(155). Por lo tanto, la aplicación de un plan de tratamiento que tenga el objetivo de simplificar el tratamiento antidiabético mediante el cambio de agentes antidiabéticos a iSGLT2 podría ser beneficioso para los pacientes con IC y DM2.

En nuestro estudio, la introducción de canagliflozina redujo el número de agentes antidiabéticos utilizados (de 3,1 antes de iniciar el tratamiento con canagliflozina a 2,1 a los 12 meses de seguimiento), la dosis de insulina basal (de 20,1 unidades/día a 10,1 unidades/día) y la proporción de pacientes tratados con insulina basal (del 47,9% al 31,3%). Además, observamos una mejora en el perfil glucémico, con una reducción de la HbA1c del 1,2% y un aumento del porcentaje de pacientes que alcanzaron una HbA1c < 7% a 63,5% un año después del cambio.

En un estudio previo de 26 semanas de duración (SITA-CANA Switch Study), el cambio de sitagliptina (y, en su caso, también de gliclazida) a canagliflozina 100 o 300 mg/día redujo la HbA1c, el peso y la presión arterial sistólica y diastólica, lo que coincide con nuestros resultados(156). Sin embargo, la proporción de pacientes que alcanzaron una HbA1c < 7% fue mayor en nuestro estudio (63,5%) en comparación con el 42% de los pacientes del estudio SITA-CANA Switch.

Las diferencias en los efectos del tratamiento y el control glucémico entre este estudio y el estudio SITA-CANA Switch podrían explicarse por un período de seguimiento más largo tras el cambio (12 meses frente a 6 meses), las recomendaciones generales sobre dieta y actividad física proporcionadas en este estudio y el estrecho control de estos pacientes, que pertenecían a la Unidad de IC del Departamento de Medicina Interna.

Estos factores también pueden explicar las diferencias en los resultados de nuestro trabajo respecto al CANVAS en cuanto a la reducción de la HbA1c, el peso y la presión arterial(14). En nuestro estudio, la reducción observada en la HbA1c fue mayor que en el CANVAS (1,2% frente a 0,6% a los 12 meses de seguimiento). En cuanto al peso, los pacientes perdieron una media de 5 kg al final del periodo de seguimiento, lo que es superior a la pérdida de peso descrita en los ensayos CANVAS, que fue de unos 3 kg. Es posible que la elevada proporción de pacientes tratados con sulfonilureas, el menor número de pacientes con insulina basal o la reducción de la dosis de insulina basal podrían justificar la mayor pérdida de peso observada en nuestro estudio. Aunque el protocolo de nuestro trabajo en vida real permitía la introducción de otros fármacos que pueden provocar pérdida de peso, como los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (arGLP-1)(157), estos fármacos tan sólo se iniciaron en un paciente, por lo

que no pueden haber influido de forma significativa en los resultados.

Además, cabe destacar que los iSGLT2 inducen cambios en el perfil lipídico, aumentando los niveles de colesterol LDL y HDL y determinan una reducción de los niveles de triglicéridos(158). Se ha sugerido que dichos cambios se relacionen con la reducción de la eliminación de partículas LDL y un aumento de la lipólisis de proteínas ricas en triglicéridos(159). Sin embargo, en nuestro estudio, hubo reducciones en los niveles de colesterol total y LDL, así como de triglicéridos, y un aumento del colesterol HDL. Estos cambios fueron mayores que los descritos en estudios anteriores y probablemente se debieron al estrecho seguimiento de estos pacientes, que incluía recomendaciones sobre dieta y actividad física, así como el uso de fármacos hipolipemiantes.

Las mejoras en las cifras de presión arterial y los perfiles lipídicos determinaron una mejora en el riesgo vascular de estos pacientes, así como en los objetivos renales, como lo demuestra la disminución en la relación albúmina/creatinina urinaria. Finalmente, la puntuación en el FLI también mejoró. Se conoce que el hígado graso no alcohólico es una comorbilidad común en pacientes con DM2 y que los iSGLT2 son capaces de reducir el contenido de grasa del hígado y mejorar los marcadores biológicos de esteatosis hepática(160).

Varios ensayos clínicos aleatorizados han analizado el efecto de iSGLT2 sobre el control glucémico y los resultados cardiovasculares y renales en pacientes con DM2. Todo ellos encontraron un beneficio constante en términos de hospitalización por IC descompensada en pacientes con fracción de eyección ventricular reducida y preservada(13–15,88,100). Estos resultados también se han descrito en estudios del mundo real(161–163). Los beneficios de los iSGLT2 en pacientes con IC parecen ser independientes del efecto hipoglucemiante y se han relacionado con un aumento de la excreción urinaria de sodio y con la reducción de la volemia, el peso corporal y la presión arterial(164,165).

En nuestro estudio, hubo reducciones significativas en el número de visitas al servicio de emergencias y hospitalizaciones por IC a los 12 meses del cambio, así como un aumento del hematocrito y una reducción de los niveles de ácido úrico. A pesar de estas reducciones, los porcentajes de visitas al servicio de urgencias y hospitalizaciones por IC a los 12 meses del inicio de canagliflozina seguían siendo elevados (39,1% y 27,0%, respectivamente). El uso de

canagliflozina también resultó en una reducción de los niveles de NT-proBNP y una mejora en los síntomas de insuficiencia cardíaca, medido por el KCCQ, y la clase funcional de HF, medida por la clasificación de la NYHA.

Debido a sus efectos natriuréticos y diuréticos, los iSGLT2 reducen el volumen plasmático y disminuyen la precarga cardíaca(166). Además, tienen la capacidad de inhibir los intercambiadores de sodio-hidrógeno cardíacos y renales, lo que podría amplificar los efectos natriuréticos de otros fármacos comúnmente administrados a pacientes con IC (diuréticos de asa y antagonistas de los receptores de mineralocorticoides)(167). Esto podría permitir una reducción en el porcentaje de pacientes con IC que reciben tratamiento diurético. En nuestro estudio, alrededor del 10% de los pacientes discontinuaron los diuréticos a los 12 meses de seguimiento.

En cuanto a las variables de seguridad, el número de reacciones adversas medicamentosas de interés con canagliflozina en nuestro estudio fue pequeña. Todos estaban relacionados con infecciones genitourinarias y en su mayoría fueron eventos menores. Sólo el 5% de los pacientes interrumpieron el tratamiento con canagliflozina a causa de ellos. En nuestro estudio no se observó un aumento significativo de las complicaciones mayores. Aunque los resultados objetivados en nuestro estudio son de interés, reconocemos varias limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio observacional, sin grupo control y con un tamaño muestral limitado, factores que pueden haber generado sesgos a la hora de extrapolar los resultados. Segundo, debido al bajo número de eventos o complicaciones, su relación con canagliflozina no se pudo determinar de manera concluyente. Además, dado que el tratamiento antihipertensivo, así como los diuréticos y los fármacos hipolipemiantes podían modificarse según el criterio clínico de los investigadores y que los pacientes recibieron recomendaciones generales sobre dieta y actividad física de acuerdo con su clase funcional durante el seguimiento, no podemos atribuir estrictamente todos los resultados al cambio de fármacos antidiabéticos a canagliflozina. Finalmente, en nuestro estudio sólo se evaluó canagliflozina. Por lo tanto, nuestros hallazgos no pueden ser generalizados a otros iSGLT2.

**Tabla 6.** Características sociodemográficas y clínico-terapéuticas basales

Variables	n=121
<b>Características sociodemográficas</b>	
Edad (años)	64,7 ± 11,9
Sexo masculino	83 (68,9%)
<b>Características de la DM2</b>	
Duración de la DM2 (años)	13,5 ± 4,8
<b>Tratamiento antidiabético</b>	
Metformina	108 (89,3%)
Sulfonilureas	45 (37,2%)
Meglitinida	15 (12,4%)
Tiazolidinedionas	0
i-DPP4	110 (90,9%)
arGLP-1	11 (9,1%)
Insulina basal	58 (47,9%)
Estatinas	109 (90,1%)
<b>Características de la IC</b>	
Duración de la IC (años)	4,5 ± 2,1
<b>Etiología de la IC</b>	
Isquémica	70 (57,9%)
No-isquémica	42 (34,7%)
Desconocida	9 (7,4%)
Fracción de eyección del ventrículo izq. (%)	44,1 ± 10,1
Fracción de eyección de ventrículo izq. <40%	58 (47,9%)
Acortamiento fraccional (%)	21,9 ± 7,8
<b>Tratamiento de la IC</b>	
Diuréticos	110 (90,9%)
IECA	51 (42,1%)
ARA II	30 (24,8%)
Sacubitrilo-valsartan	40 (33,1%)
Betabloqueantes	101 (83,5%)
Antagonista del receptor mineralcorticoide	68 (56,2%)
Digitálico	12 (9,9%)
<b>Antecedentes personales</b>	
Tabaquismo	63 (52,1%)
Enolismo	31 (25,6%)
Hipertensión	108 (89,3%)
Dislipidemia	102 (84,3%)
Enfermedad renal crónica estadio ≥3	31 (25,6%)
Enfermedad cerebrovascular	13 (10,7%)
EPOC	48 (39,7%)
Fibrilación auricular	39 (32,2%)

DM2: diabetes mellitus tipo 2, IC: insuficiencia cardiaca, iDPP-4: inhibidores de la diptidilpeptidasa-4, arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1, IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, ARA II: antagonistas de receptores de angiotensina II, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

**Tabla 7.** Simplificación del tratamiento, control glucémico, características antropométricas, variables relativas a la IC, riesgo vascular, hepatopatía grasa, variables de laboratorio, reacciones adversas a los fármacos y complicaciones mayores

Variables	Basales (n=121)	3 meses de seguimiento (n=119)	6 meses de seguimiento (n=116)	12 meses de seguimiento (n=115)
<b>Simplificación de tratamiento</b>				
Número de fármacos antidiabéticos	3,1 ± 1,0	2,1 ± 0,9*	2,1 ± 0,9*	2,1 ± 0,8*
ar-GLP1	11 (9,1%)	12 (10,1%)	12 (10,3%)	12 (10,4%)
Dosis de insulina basal (Unidades/día)	20,1 ± 9,8	16,6 ± 8,8*	12,8 ± 7,1†	10,1 ± 6,5†
Insulina basal	58 (47,9%)	57 (47,9%)	42 (36,2%)†	36 (31,3%)†
Diuréticos	110 (90,9%)	105 (88,2%)	95 (81,9%)*	93 (80,9%)*
<b>Control glucémico</b>				
Glucemia en ayunas (mg/dL)	157,8 ± 41,3	141,8 ± 62,8†	122,8 ± 47,4‡	118,7 ± 40,1‡
HbA1c (%)	8,1 ± 0,8	7,6 ± 1,2*	7,1 ± 1,3†	6,9 ± 1,2†
Pacientes con HbA1c <7%	-	20 (16,8%)*	58 (50%)‡	73 (63,5%)‡
<b>Características antropométricas</b>				
Peso corporal (kg)	88,7 ± 14,3	86,8 ± 13,0	84,7 ± 12,4*	83,4 ± 11,2†
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	32,4 ± 5,6	31,5 ± 4,5	30,2 ± 4,0*	29,2 ± 3,7†
Índice de masa corporal ≥30	51 (42,1%)	46 (38,7%)	40 (34,5%)*	34 (29,6%)†
Circunferencia abdominal (cm)	112,1 ± 15,4	109,0 ± 12,1	105,2 ± 11,4†	103,1 ± 10,1†
Tensión arterial sistólica (mmHg)	141,1 ± 17,6	138,5 ± 12,9	135,4 ± 10,9	133,5 ± 10,5
Tensión arterial diastólica (mmHg)	73,9 ± 9,2	71,2 ± 8,2	69,4 ± 7,9	68,5 ± 7,5
Frecuencia cardiaca (lpm)	69,6 ± 7,4	70,0 ± 7,9	65,3 ± 6,8	68,6 ± 7,2
<b>Variables relativas a la IC</b>				
Puntuación total en el KCCQ	62,2 ± 24,8	69,1 ± 25,3	72,2 ± 26,8*	75,9 ± 28,0†
Clase funcional según la NYHA	0	5 (4,2%)	6 (5,2%)	6 (5,2%)
I	75 (62,0%)	84 (70,6%)*	86 (74,1%)†	91 (79,1%)†
II	46 (38,0%)	30 (25,2%)*	24 (20,7%)†	18 (15,7%)†
III				
Riesgo cardiovascular	18,9 ± 12,4	12,9 ± 6,9*	10,3 ± 5,8*	8,5 ± 5,1†
FLI	79,9 ± 22,1	70,2 ± 16,7*	68,8 ± 15,1*	63,0 ± 13,2†
<b>Parámetros analíticos</b>				
Creatinina (mg/dL)	0,93 ± 0,41	0,82 ± 0,44	0,85 ± 0,43	0,83 ± 0,43
EGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	75,8 ± 16,2	71,3 ± 19,1	73,2 ± 18,1	76,9 ± 18,7
Ácido úrico (mg/dL)	6,4 ± 1,6	6,0 ± 2,0	6,0 ± 1,3	5,5 ± 1,2*
Hematocrito (%)	30,0 ± 5,8	31,1 ± 5,9	32,2 ± 6,1	33,8 ± 7,0*
LDL (mg/dL)	84,5 ± 28,5	68,5 ± 21,4†	68,2 ± 21,0†	66,7 ± 20,1†

HDL (mg/dL)	37,0 ± 11,5	38,3 ± 10,4	40,4 ± 10,2	43,4 ± 11,2*
Colesterol total (mg/dL)	159,0 ± 33,2	145,0 ± 29,3*	144,1 ± 30,0*	129,3 ± 26,7†
Triglicéridos (mg/dL)	187,7 ± 49,9	183,0 ± 42,5	175,8 ± 38,3*	158,8 ± 31,5†
NT-proBNP (pg/mL)	1175,5 ± 423,1	636,0 ± 452,3†	645,2 ± 432,1†	610,0 ± 398,2†
Ratio urinaria albumina/creatinina (mg/g)	59,8 ± 19,3	32,5 ± 10,0†	24,7 ± 9,7†	14,3 ± 6,2†
<b>Variables de seguridad</b>				
Reacciones adversas al fármaco	-	8 (6,6%)	12 (8,3%)	15 (12,4%)
Infecciones del tracto urinario	-	3	5	7
Infecciones genitales micóticas	-	5	7	8
Descontinuación de canagliflozina	-	2 (1,7%)	5 (4,1%)	6 (5,0%)
<b>Complicaciones graves</b>				
3P-MACE	-	0	3 (2,5%)	4 (3,3%)
Accesos a Urgencias por IC	61 (50,4%)	12 (10,1%)	24 (20,7%)	45 (39,1%)*
Hospitalizaciones Por IC	48 (39,7%)	11 (9,2%)	17 (14,7%)	31 (27,0%)*
Cualquier causa	10 (8,3%)	0	0	2 (1,7%)*
<b>Mortalidad</b>				
Causa cardiovascular	-	0	3 (2,5%)	4 (3,3%)
Causa no cardiovascular	-	0	0	1 (0,8%)
Hospitalización por IC y mortalidad cardiovascular	-	11 (9,2%)	20 (17,2%)	35 (30,4%)

Las variables continuas se muestran como medias (desviaciones estándar) y los datos cualitativos como valor absoluto y porcentajes. La significación estadística se midió para la comparación de los datos basales y de seguimiento. \*p<.05; †p<.01; ‡p<.001. arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1, HbA1c: hemoglobina glicosilada, lpm: latidos por minutos, KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, NYHA: New York Heart Association, FLI: Fatty Liver Index, EGFR: tasa de filtración glomerular estimada, HDL: lipoproteínas de alta densidad, LDL: lipoproteínas de baja densidad, NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal, 3P-MACE: 3 point major adverse cardiovascular outcome, IC: insuficiencia cardíaca





## CAPÍTULO III

## Publicación (anexo III)

Pérez-Belmonte LM, Ricci M, Sanz-Cánovas J, Millán-Gómez M, Osuna-Sánchez J, Ruiz-Moreno MI, Bernal-López MR, López-Carmona MD, Jiménez-Navarro M, Gómez-Doblas JJ, Lara JP, Gómez-Huelgas R. **Efficacy and Safety of Empagliflozin Continuation in Patients with Type 2 Diabetes Hospitalised for Acute Decompensated Heart Failure.** J Clin Med. 2021 Aug 12;10(16):3540.

## Hipótesis

El mantenimiento durante la hospitalización del tratamiento con empagliflozina en pacientes con DM2 hospitalizados por IC descompensada es eficaz y seguro tanto desde el punto de vista metabólico como cardiológico.

## Objetivo general

Estudiar la eficacia y la seguridad de los iSGLT2 en pacientes con diagnóstico de DM2 hospitalizados por IC en condiciones de vida real.

## Objetivos específicos

1. Analizar la eficacia en el control glucémico de la continuación de tratamiento con empagliflozina en pacientes con DM2 hospitalizados por IC aguda, comparándolo con el tratamiento antidiabético convencional (pauta basal-bolos-corrección).
2. Valorar el efecto de mantener el tratamiento con empagliflozina durante el ingreso sobre variables clínicas relativas a la IC como la disnea, la respuesta al tratamiento diurético y los niveles de péptido natriurético
3. Analizar la seguridad de dicha intervención en términos de aparición de efectos adversos, empeoramiento de la IC, duración de la hospitalización y mortalidad.

## Materiales y métodos

Este trabajo se basa en un estudio de vida real de tipo observacional. El trabajo se realizó en una muestra de pacientes ingresados en cuatro hospitales de Málaga (Hospital Regional Universitario de Málaga, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Hospital Helicópteros Sanitarios y Hospital Ceny) entre enero 2017 y diciembre 2020. Los investigadores de cada centro revisaron los informes médicos de cada paciente para recoger los datos.

Se seleccionaron pacientes no críticos con DM2 hospitalizados por IC aguda descompensada y tratados con empagliflozina durante al menos 3 meses antes de la hospitalización. El diagnóstico de IC aguda descompensada fue definido por la presencia de los siguientes criterios:

- disnea en reposo o de mínimos esfuerzos
- signos congestivos (presencia de edema periférico, crepitantes a la auscultación pulmonar o datos de congestión en radiografía de tórax)
- NT-proBNP  $\geq 1400$  pg/mL o  $\geq 2000$  pg/mL en pacientes con fibrilación auricular
- necesidad de tratamiento intravenoso con diuréticos de asa

Según los protocolos de manejo de la diabetes intrahospitalaria vigentes en los centros involucrados, los pacientes podían ser tratados según dos diferentes esquemas terapéuticos:

- Protocolo con insulina basal-bolo-corrección
- Protocolo con insulina basal-empagliflozina.

El régimen de insulina basal-bolo-corrección es el tratamiento convencional de control de la diabetes en el ámbito hospitalario y se recomienda a todos los pacientes como tratamiento estándar, independientemente de su nivel de glucemia al ingreso. Este régimen incluye la interrupción de empagliflozina y el inicio de insulina basal una vez al día y análogos de insulina de acción rápida antes de las comidas. Alternativamente, los pacientes con un nivel de glucosa en sangre inferior a 250 mg/dL al ingreso tenían la opción de continuar con el tratamiento con empagliflozina, siempre y cuando no cumplieren los criterios de exclusión establecidos (**Tabla 8**).

Este esquema terapéutico consistía en una dosis única diaria de empagliflozina, manteniendo la misma dosis que el paciente tomaba antes de la hospitalización (10 o 25 mg), además de una dosis diaria de insulina basal.

Los investigadores, según su criterio clínico, decidieron de forma independiente el esquema terapéutico a utilizar.

**Tabla 8.** Criterios de exclusión para uso intrahospitalario de empagliflozina

<b>Criterios de exclusión para el uso intrahospitalario de empagliflozina</b>
Signos de cetoacidosis y/o estado hiperglucémico hiperosmolar
Diabetes mellitus tipo 1
Tratamiento hospitalario concomitante con un glucocorticoide sistémico
Previsible necesidad de ingreso en unidad de cuidados intensivos
Cirugía cardiaca
Deterioro agudo de la función renal con una tasa de filtración glomerular estimada tasa $\leq 45$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup>
Enfermedad hepática clínicamente relevante o cirrosis
Discrasias hematológicas o cualquier trastorno relacionado con hemólisis o recuento eritrocitario inestable
Obstrucción gastrointestinal, limitación de la ingesta oral, uso de nutrición artificial (enteral o parenteral)
Infección del tracto urinario, infección genital, fascitis necrotizante perineal
Enfermedad vascular periférica aguda
Pacientes embarazadas o en lactancia

Para evaluar las diferencias en el control glucémico entre los dos grupos se analizaron:

- Niveles medios diarios de glucemia capilar
- Niveles de glucemia capilar en ayunas, pre-prandiales y a la hora de acostarse
- Número de pacientes con niveles medios de glucemia capilar en rango de 100-140 mg/dL, 140-180 mg/dL y 180-250 mg/dL
- Número de fallos en el tratamiento (definido como dos mediciones consecutivas de glucemia > 250mg/dL o niveles medios de glucemia diaria > 250 mg/dL) y número de días en que se produjeron
- Dosis total diaria de insulina (basal y prandial)
- Número de inyecciones diarias de insulina

Además, se analizaron variables clínicas relativas a la IC y su evolución durante el ingreso, incluyendo:

- Variación en la puntuación de la escala visual analógica (EVA) de disnea entre el ingreso y al alta
- Variación en los niveles de NT-proBNP entre al ingreso y el alta
- La respuesta diurética, definida como la pérdida de peso (kilogramos) por cada 40 mg de equivalente de furosemida al alta
- Volumen urinario acumulado durante la hospitalización

Finalmente, se estudió la seguridad de dicha intervención expresada como aparición de efectos adversos generales, fallos en el tratamiento que ocasionaron su interrupción, episodios de hipoglucemia, empeoramiento de la IC, duración de la estancia hospitalaria y mortalidad.

Todos los pacientes recibieron información personalizada verbal y por escrito, firmada por el investigador principal, explicando los objetivos del estudio y solicitando su participación voluntaria. El protocolo del estudio tuvo la aprobación del Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga (REDIME 27-10-2016) y fue realizado según las normas establecidas por la Declaración de Helsinki.

### **Análisis estadístico**

Para el análisis estadístico, con el objetivo de equiparar de forma 1:1 a un paciente que empezaba con la pauta convencional frente a la con la pauta de basal-bolo insulina con empagliflozina, se utilizó un apareamiento con puntuación de propensión (Propensity Score Matching, PSM). La probabilidad de iniciar la pauta con empagliflozina se calculó utilizando un modelo de regresión analógica que incluía como variables independientes variables que podrían haber afectado a la asignación al tratamiento o a los resultados.

Para evaluar la idoneidad del apareamiento de la propensión, se utilizó la diferencia estandarizada (DE) de las características de los pacientes tras el emparejamiento. Se consideró que existía un desequilibrio significativo en el grupo si la DE entre las variables básicas era superior al 10%. Las variables continuas y categóricas se presentaron como media  $\pm$  desviación estándar (DS) y como valor absoluto y porcentaje, respectivamente. Se calculó la incidencia de hipoglucemia en 100 pacientes-año. Las diferencias entre los grupos se determinaron mediante la prueba de Student de dos muestras o la prueba de la U de Mann-Whitney para las variables

continuas y la prueba de Pearson para las variables categóricas. Las comparaciones múltiples entre distintos días de terapia se ajustaron de forma conservadora mediante el ajuste de Tukey.

El programa estadístico SPSS, en su versión 15.0 para Windows (IBM Corporation INC. Somers, NY, USA) y el programa SAS en su versión 9.3 para Windows fueron los softwares utilizados para el análisis estadístico de los datos.

## Resultados

Se incluyeron un total de 347 pacientes con DM2 hospitalizados por IC aguda y tratados con empagliflozina antes de la hospitalización. De ellos, 196 (56,5%) interrumpieron el tratamiento con empagliflozina e iniciaron la pauta insulínica convencional y 151 (43,5%) continuaron con empagliflozina con la misma dosis previa a la hospitalización (65 con dosis de 10mg y 86 pacientes con 25 mg) en combinación con insulina basal.

Tras el apareamiento por propensión, se incluyeron 91 pacientes en cada grupo. En el grupo de empagliflozina, 40 pacientes recibían una dosis de 10 mg y 51 una dosis de 25 mg antes de la hospitalización. Las características clínicas basales de los pacientes fueron equilibradas entre los grupos según el análisis de emparejamiento por propensión, con diferencias estandarizadas <10%. Antes del análisis de emparejamiento por propensión, los pacientes que continuaron con empagliflozina eran más jóvenes y tenían una clase funcional de la NYHA más alta. Las características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio se detallan en la **tabla 9**. En cuanto al control glucémico, no hubo diferencias significativas entre el grupo de tratamiento convencional y el grupo de tratamiento con empagliflozina en los distintos parámetros analizados (niveles medios diarios de glucemia capilar durante la hospitalización, niveles de glucemia pre-postprandiales y al acostarse, proporción de pacientes con niveles medios de glucemia 100-140 mg/dL, 140-180 mg/dL, y 180-250 mg/dL, fracasos del tratamiento). Sin embargo, tanto la dosis total de insulina como el número de inyecciones diarias de insulina durante la hospitalización fueron significativamente menores en el grupo de tratamiento con empagliflozina en comparación con el grupo de tratamiento convencional. El ahorro de insulina observado en el grupo de pacientes tratados con empagliflozina se produjo a expensas de la no administración de bolos de insulina rápida, puesto que las dosis totales de insulina basal y suplementaria (corrección) de acción rápida no difirieron significativamente entre los dos grupos de tratamiento. Antes del emparejamiento, los pacientes tratados con la pauta de empagliflozina e insulina basal presentaban un nivel medio de glucemia más elevado durante la hospitalización, así como un nivel medio de glucemia antes de la comida, una glucemia media de 180-250 mg/dL, y un número más alto de fracasos terapéuticos comparados con los

que recibieron la pauta basal-bolo. De forma similar a los datos encontrados en el análisis de emparejamiento post-propensión, los pacientes con tratamiento convencional recibieron una dosis más alta de insulina total y un mayor número de inyecciones al día. No se observaron diferencias en el total de insulina basal y dosis suplementarias de insulina de acción rápida. Los datos relativos al control glucémico de los pacientes incluidos en los dos grupos se detallan en la **tabla 10**.

Con respecto a las variables clínicas relativas a la IC, en el grupo de empagliflozina-insulina basal se observó un mayor descenso en los niveles de NT-proBNP y una mayor diuresis acumulada (**Gráfico 6**). No se obtuvieron diferencias significativas entre grupos en la puntuación de la escala EVA de disnea, en la respuesta diurética ni en los requerimientos de diuréticos. La dosis media de furosemda hasta el momento del alta fue de  $140 \pm 60$  mg en el régimen de insulina basal-bolo y  $120 \pm 60$  mg en el grupo de empagliflozina e insulina basal ( $p = 0,348$ ). Tampoco se observaron diferencias significativas en los niveles de presión arterial entre los grupos.

La **Tabla 11** recoge los datos de seguridad. Antes del emparejamiento, los pacientes que recibieron tratamiento convencional presentaron más eventos cardiovasculares y más casos de empeoramiento de la IC, aunque el número total de acontecimientos adversos no difirió entre ambos grupos. No hubo diferencias entre los grupos tras el análisis de emparejamiento por propensión en los acontecimientos adversos (totales, acontecimientos adversos de especial interés o empeoramiento de la IC), la duración de la estancia, o la mortalidad intrahospitalaria. Seis pacientes (6,6%) presentaron acontecimientos adversos que llevaron a la interrupción de empagliflozina. El grupo que recibió la pauta con empagliflozina e insulina basal tuvo un menor número total de episodios hipoglucémicos (pacientes con 1 o  $\geq 2$  episodios, tasa de incidencia de hipoglucemia y pacientes con cualquier nivel 1 de hipoglucemia). Todos los episodios de hipoglucemia analizados fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con tratamiento convencional frente a la pauta de tratamiento con empagliflozina.

## Discusión

En este estudio realizado en vida real en paciente con DM2 ingresados por IC aguda, se observó que la continuación intrahospitalaria del tratamiento con empagliflozina en combinación con insulina basal resultó igual de eficaz en términos de control glucémico que el esquema convencional con insulina basal-bolo, con una buena tolerancia y seguridad (tasa global similar de efecto adversos en ambos grupos), si bien los pacientes tratados con

empagliflozina tuvieron una menor necesidad de insulina rápida de corrección y un menor riesgo de hipoglucemia.

Por otro lado, como objetivo secundario, se observó un aumento de la diuresis acumulada durante el ingreso y una disminución de los niveles de NT-proBNP en comparación con el brazo de tratamiento convencional.

De forma posterior a la publicación de este trabajo se han publicado varios ensayos clínicos que han demostrado los claros beneficios de los iSGLT2 en la IC, hasta el punto de que hoy en día dichos fármacos se consideran como tratamientos modificadores de la enfermedad en pacientes con IC independientemente de la presencia de DM2(13,15,92).

Sin embargo, no existe todavía un claro consenso sobre el uso intrahospitalario de los iSGLT2, aunque las principales sociedades científicas recomiendan su inicio precoz tras el diagnóstico de IC, incluso en el contexto hospitalario.

En nuestro conocimiento, este trabajo ha sido el primer estudio en vida real que abordó la seguridad y la eficacia en el control glucémico de la continuación de empagliflozina durante la hospitalización de pacientes con IC aguda.

Nuestros resultados son congruentes con posteriores estudios que han ido confirmando la eficacia y seguridad del uso intrahospitalario de los iSGLT2. En este sentido, el primer estudio publicado fue el SOLOIST-WHF, que valoró los efectos de la introducción precoz de los iSGLT2 tras un episodio de IC descompensada. El estudio no iba dirigido al uso intrahospitalario, de hecho, solo una parte de la muestra (48,8%) recibió el fármaco previo al alta, mientras que el resto comenzó en los dos días inmediatamente siguientes al alta. Sin embargo, este estudio tuvo el mérito de demostrar los beneficios de la introducción precoz del fármaco tras un episodio agudo, demostrando un efecto protector frente a la aparición de eventos cardiovasculares, reingresos y consultas en urgencias en los 9 meses siguientes al ingreso(95).

El estudio EMPA-RESPONSE-AHF analizó el efecto de la introducción de empagliflozina en las primeras 24 horas tras el ingreso por IC aguda, valorando en los 60 días siguientes la evolución de la disnea, la respuesta a diuréticos, la duración de la estancia hospitalaria y los cambios porcentuales en el NT-proBNP. Como objetivos secundarios y exploratorios se analizaron variables de seguridad como la mortalidad por cualquier causa, el empeoramiento de la IC y la necesidad de ventilación mecánica no invasiva. La muestra incluía 80 pacientes de los cuales, solo un tercio de ellos presentaban diabetes. En este estudio se objetivó en el brazo de tratamiento con empagliflozina frente a tratamiento convencional un aumento de la diuresis

acumulada y una reducción de un objetivo compuesto de empeoramiento de IC, mortalidad y re-hospitalización a los 60 días. No se objetivaron beneficios en la disnea (valorada por EVA), en la respuesta a diuréticos ni en la duración de la estancia hospitalaria.

Los resultados de estos estudios pivotaes permitieron la realización de un ensayo clínico más amplio con empagliflozina, el estudio EMPULSE, en el que se reclutaron 530 pacientes hospitalizados por IC aguda, que fueron aleatorizados a recibir tratamiento con empagliflozina o placebo durante el ingreso. Este estudio se publicó posteriormente a la publicación de nuestro trabajo. Las características clínicas de dicha población presentan rasgos muy similares a las que se puede encontrar en la vida real (edad media de 70 años, NYHA II-III, filtrado glomerular de 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, presencia de diabetes en la mitad de los casos). Se realizó un seguimiento de 90 días, siendo el objetivo primario combinado el tiempo hasta la muerte por cualquier causa, el número de descompensaciones por IC (visitas a urgencias, reingresos...), el tiempo hasta la descompensación y/o calidad de vida (medido mediante el KCCQ). El uso de empagliflozina demostró, de forma estadísticamente significativa, un beneficio clínico neto comparado con placebo, debiendo destacarse su superioridad en la reducción de la mortalidad por cualquier causa (4,2% en el grupo empagliflozina frente al 8,3% de placebo) y las descompensaciones por IC (10,6% frente al 14,7%)(27).

Cabe resaltar que todos los estudios previamente citados se centraron en objetivos clínicos relativos a la IC sin tener en cuenta la eficacia del uso de empagliflozina en el control de la glucemia, a pesar de que la hiperglucemia se ha asociado a resultados adversos en pacientes hospitalizados(97).

Con respecto al uso intrahospitalario de antidiabéticos orales, algunos estudios han demostrado que los inhibidores de la diptidilpeptidasa-4 (iDPP-4), solos o combinados con insulina basal, mejoran significativamente el control de la glucemia y reducen las hipoglucemias en los pacientes hospitalizados con DM2(168–171).

En nuestro trabajo, además de demostrar la eficacia en el control metabólico de la pauta de empagliflozina con insulina basal, se objetivó que dicha estrategia de tratamiento era más sencilla, requiriendo una dosis diaria total de insulina más baja y menos inyecciones diarias de insulina. Dichos hallazgos son similares a los resultados descritos en los ensayos relativos al uso intrahospitalario de los iDPP-4(168–171).

En cuanto a la seguridad, todos los estudios publicados hasta la fecha han demostrado que la empagliflozina es segura en pacientes hospitalizados, ya que no aumenta los acontecimientos adversos ni la mortalidad(94,96). Dichos hallazgos se confirmaron en nuestro estudio, donde

además encontramos que el uso de empagliflozina redujo significativamente los episodios de hipoglucemia. Por tanto, el uso en el ámbito hospitalario de iSGLT2 en pacientes con IC, además de sus beneficios cardiorrenales, podría contribuir a la reducción de hipoglucemias que supone uno de los principales riesgos de la terapia insulínica convencional. Al menos uno de cada tres pacientes tratados con pauta de insulina basal-bolo-corrección presenta hipoglucemia durante la hospitalización(172).

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, dada la naturaleza retrospectiva de nuestros datos, el uso de un análisis de coincidencia de propensión no puede descartar la posibilidad de que existan factores de confusión no medidos. Además, no existía un protocolo estandarizado para el tratamiento de la IC aguda descompensada ni un protocolo para el tratamiento deplectivo, y estos aspectos podrían haber influido en nuestros resultados. Por otro lado, debido al número relativamente bajo de eventos adversos y complicaciones, no se pudo determinar de forma concluyente su relación con el tipo de tratamiento hipoglucemiante. Finalmente, en este estudio sólo se evaluó la continuación con empagliflozina. Las razones de esta elección se basan en que en nuestra área un porcentaje significativo de pacientes recibe tratamiento con empagliflozina y queríamos evaluar su eficacia y seguridad en aislamiento, sin la interferencia de otros iSGLT2, por lo que nuestros resultados no son generalizables a otras gliflozinas. Una línea de investigación futura interesante sería la evaluación de la continuación de otros iSGLT2 durante la hospitalización por IC en pacientes con DM2.

**Tabla 9.** Características clínicas de los pacientes ingresados por IC aguda según la pauta hipoglucemiante: análisis pre- y pos-emparejamiento por propensity score.

	Análisis pre-apareamiento por propensity score				Análisis post-apareamiento por propensity score			
	Basal-Bolo (n=196)	Empagliflozina- Basal (n=151)	Diferencia estandarizada	p- value	Basal-Bolo (n=91)	Empagliflozina- Basal (n=91)	Diferencia estandarizada	p- value
Edad	73,6 ± 6,2	70,2 ± 5,4	0,127	0,034	72,7 ± 5,8	72,0 ± 5,6	0,009	0,349
Sexo femenino	106 (54,1%)	71 (47,0%)	0,109	0,044	48 (52,7%)	46 (50,5%)	0,011	0,401
Peso (kg)	88,9 ± 8,3	90,9 ± 11,7	0,042	0,154	89,4 ± 8,6	90,0 ± 10,9	0,003	0,451
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	28,9 ± 1,6	29,8 ± 2,5	0,020	0,198	29,0 ± 1,8	29,4 ± 2,4	0,008	0,417
Índice de masa corporal ≥30	64 (32,7%)	51 (33,8%)	0,037	0,277	30 (33,0%)	30 (33,0%)	0,001	0,554
Circunferencia Abdominal (cm)	94,5 ± 7,0	98,0 ± 10,0	0,071	0,103	96,0 ± 7,4	96,9 ± 8,9	0,006	0,389
Tensión arterial sistólica (mmHg)	136,5 ± 14,3	130,4 ± 13,5	0,047	0,152	134,1 ± 14,0	132,9 ± 13,8	0,022	0,178
Tensión arterial diastólica (mmHg)	72,6 ± 8,4	68,9 ± 8,0	0,036	0,144	70,8 ± 8,2	69,1 ± 8,1	0,010	0,270
Duración de la DM2 (años)	9,2 ± 3,4	8,5 ± 3,3	0,074	0,102	9,0 ± 3,4	8,8 ± 3,3	0,009	0,425
Terapia antidiabética al ingreso								
Monoterapia	28 (14,3%)	20 (13,2%)	0,059	0,121	13 (14,3%)	12 (13,2%)	0,014	0,268
Combinación de antidiabéticos orales	168 (86,7%)	131 (86,8%)	0,059	0,121	78 (85,7%)	79 (86,8%)	0,015	0,249
Metformina	123 (62,8%)	92 (60,9%)	0,022	0,201	57 (62,6%)	56 (61,5%)	0,008	0,344
Sulfonilurea	20 (10,2%)	16 (10,6%)	0,020	0,211	9 (10,0%)	9 (10,0%)	0,002	0,559

iDPP-4	49 (25,0%)	36 (23,8%)	0,024	0,226	22 (24,2%)	22 (24,1%)	0,002	0,472
arGLP-1	59 (30,1%)	50 (33,1%)	0,041	0,147	28 (30,8%)	30 (33,0%)	0,017	0,222
Terapia insulínica	51 (26,0%)	36 (23,8%)	0,048	0,155	23 (25,3%)	22 (24,2%)	0,012	0,274
IC	141 (71,9%)	113 (74,8%)	0,039	0,134	67 (73,6%)	68 (74,7%)	0,015	0,257
Clase funcional de la NYHA								
II	137 (69,9%)	96 (59,6%)			61 (67,0%)	59 (64,8%)		
III	54 (27,5%)	53 (35,1%)			28 (30,8%)	30 (33,0%)		
IV	5 (2,6%)	2 (1,3%)			2 (2,2%)	2 (2,2%)		
Fracción de eyección del ventrículo izq.	47,5 ± 23,0	45,7 ± 24,8	0,048	0,157	47,0 ± 23,0	46,8 ± 24,1	0,009	0,377
Fracción de eyección del ventrículo izq. <40%	164 (42,8%)	111 (43,7%)	0,011	0,252	63 (43,2%)	63 (43,2%)	0,001	0,519
Etiología de la IC			0,035	0,114			0,026	0,185
Isquémica	99 (50,5%)	78 (51,7%)			46 (50,5%)	47 (51,6%)		
No isquémica	79 (40,3%)	60 (39,7%)			37 (40,7%)	36 (39,6%)		
Desconocida	18 (9,2%)	13 (8,6%)			8 (8,8%)	8 (8,8%)		
Ingreso previo por IC	101 (51,5%)	84 (55,6%)	0,051	0,131	48 (52,7%)	50 (54,9%)	0,020	0,227
Tratamiento de la IC								
Diurético de asa	173 (90,0%)	131 (86,8%)	0,039	0,137	81 (89,0%)	79 (86,8%)	0,029	0,201
Tiazidas	20 (10,2%)	17 (11,2%)	0,018	0,233	10 (11,0%)	10 (11,0%)	0,011	0,298
Otros	4 (2,0%)	3 (2,0%)	0,029	0,190				

IECA	88 (45,0%)	65 (43,0%)	0,030	0,177	40 (44,0%)	40 (44,0%)	0,004	0,419
ARA II	64 (32,7%)	50 (33,1%)	0,037	0,114	30 (30,4%)	30 (30,0%)	0,005	0,422
Sacubitrilo-valsartan	30 (15,3%)	25 (16,6%)	0,019	0,231	14 (15,4%)	15 (16,5%)	0,008	0,342
Beta-bloqueantes	151 (77,0%)	119 (78,8%)	0,027	0,192	71 (78,0%)	71 (78,0%)	0,005	0,417
Antagonista del receptor mineral-corticoide	70 (35,7%)	59 (39,1%)	0,052	0,103	33 (36,3%)	35 (38,5%)	0,020	0,216
Digitálico	18 (9,2%)	13 (8,6%)	0,029	0,247	8 (8,5%)	8 (8,5%)	0,006	0,419
Antecedente de tabaquismo	99 (50,5%)	81 (53,6%)	0,039	0,149	46 (50,5%)	48 (52,7%)	0,029	0,284
Antecedente de enolismo	65 (33,2%)	54 (35,8%)	0,048	0,122	31 (34,1%)	32 (35,2%)	0,021	0,237
Hipertensión	140 (73,4%)	114 (75,5%)	0,037	0,198	67 (73,6%)	68 (74,7%)	0,029	0,272
Dislipemia	138 (70,4%)	110 (72,8%)	0,049	0,181	65 (71,4%)	66 (72,2%)	0,018	0,202
Enfermedad renal crónica	38 (19,4%)	22 (14,6%)	0,089	0,086	17 (18,7%)	15 (16,5%)	0,017	0,198
Enfermedad cerebrovascular	10 (5,1%)	9 (5,9%)	0,027	0,213	5 (5,5%)	5 (5,5%)	0,009	0,412
EPOC	79 (40,5%)	65 (43,0%)	0,029	0,229	37 (40,7%)	39 (42,9%)	0,026	0,221
Fibrilación auricular	60 (30,6%)	53 (35,1%)	0,067	0,100	29 (31,9%)	31 (34,1%)	0,021	0,241
Parámetros analíticos al ingreso								
Glucosa (mg/dL)	143,2 ± 16,5	150,1 ± 18,4	0,027	0,184	147,2 ± 17,2	148,9 ± 18,0	0,009	0,402
HbA1c (%)	7,1 ± 0,5	7,2 ± 0,6	0,012	0,249	7,1 ± 0,5	7,2 ± 0,6	0,008	0,426
NT-proBNP (pg/mL)	3351 ± 921	3,192 ± 808	0,042	0,184	3281 ± 817	3201 ± 801	0,011	0,307

Creatinina (mg/dL)	1,39 ± 0,48	1,31 ± 0,45	0,039	0,298	1,33 ± 0,46	1,35 ± 0,46	0,008	0,419
eGFR (mL/min/1.73 m2)	54,0 ± 19	58,0 ± 20	0,067	0,103	56,0 ± 19	57,2 ± 19	0,009	0,409
Ácido úrico (mg/dL)	6,4 ± 1,7	6,0 ± 1,6	0,027	0,219	6,2 ± 1,6	6,1 ± 1,6	0,008	0,385
Sodio (mmol/L)	136,0 ± 8,6	137,0 ± 9,2	0,030	0,249	136,0 ± 8,6	137,0 ± 8,9	0,009	0,407
Potasio (mmol/L)	4,7 ± 1,9	4,9 ± 1,9	0,038	0,219	4,8 ± 1,9	4,8 ± 1,9	0,004	0,459
Aspartato aminotransferasa (IU/L)	23 ± 15	29 ± 16	0,029	0,237	25 ± 16	27 ± 16	0,016	0,302
Alanina aminotransferasa (IU/L)	31 ± 19	37 ± 20	0,032	0,260	32 ± 19	34 ± 20	0,020	0,216
Gamma-glutamilttransferasa (IU/L)	42 ± 21	53 ± 24	0,049	0,204	46 ± 22	50 ± 23	0,027	0,119

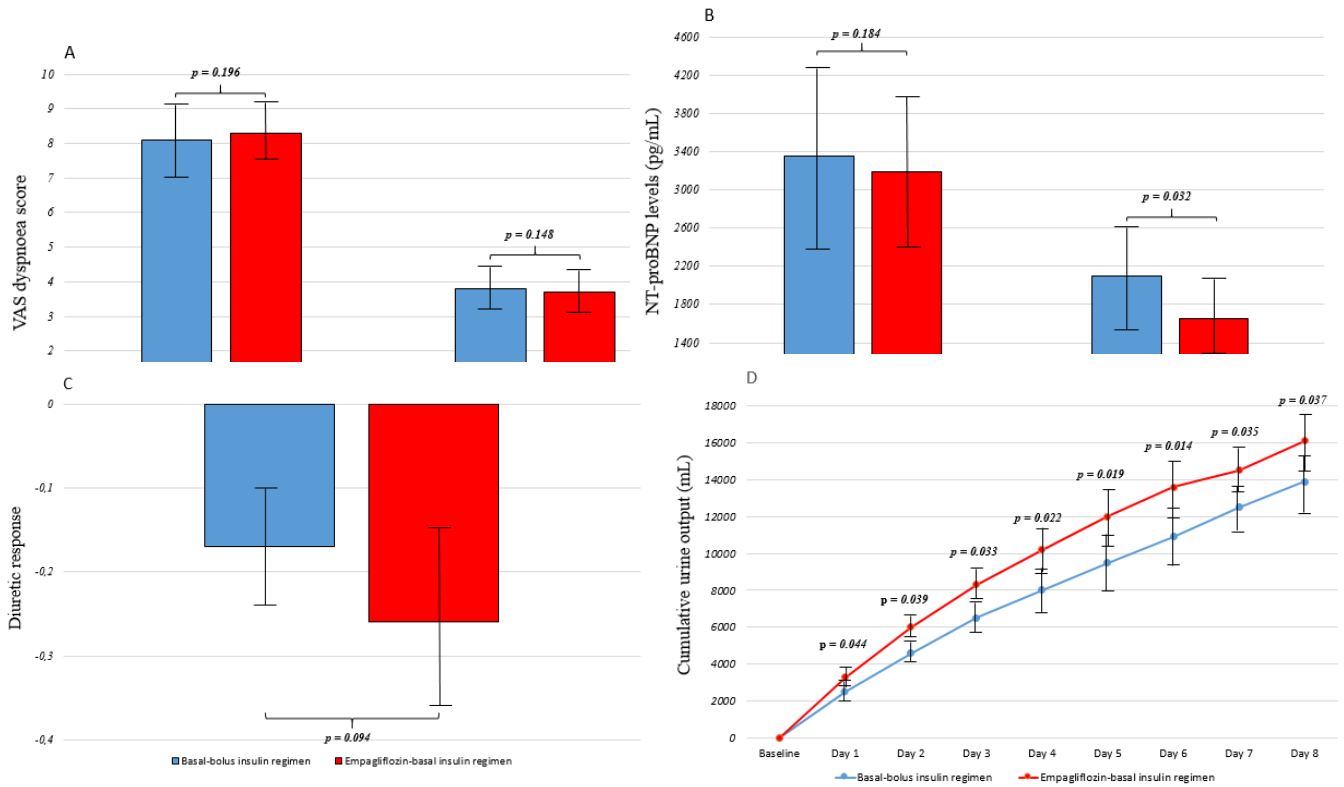
Los valores se expresan como media +/- desviaciones estándar, valores absolutos y porcentajes. Se considera que la diferencia estandarizada > 10% (>0,1) representa una diferencia no significativa. Los valores se consideraron estadísticamente significativos cuando  $p < 0,05$ . DM2: diabetes mellitus tipo 2, IDPP-4: inhibidores de la diptidilpeptidasa-4, arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1, IC: insuficiencia cardíaca, NYHA: New York Heart Association, IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, ARA II: antagonistas de receptores de angiotensina II, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, HbA1c: hemoglobina glicosilada, NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal, eGFR: tasa de filtración glomerular estimada

**Tabla 10.** Control glucémico y tratamiento con insulina de pacientes hospitalizados por IC aguda descompensada según el esquema hipoglucemiante: análisis de emparejamiento de pre y pos-propensity score

	Análisis pre-apareamiento por propensity score				Análisis post-apareamiento por propensity score			
	Basal-Bolo (n = 196)	Empagliflozina-Basal (n = 151)	Diferencia estandarizada	p Value	Basal-bolo (n = 91)	Empagliflozina-Basal (n = 91)	Diferencia estandarizada	p Value
<b>Control glucémico</b>								
Niveles medios de glucemia Durante la Hospitalización (mg/dL)	149,5 ± 16,9	158,1 ± 20,2	0,131	0,041	152,1 ± 17,8	155,2 ± 19,7	0,014	0,289
Niveles medios de glucemia antes del desayuno (mg/dL)	145,1 ± 15,6	153,4 ± 18,0	0,088	0,087	150,0 ± 16,7	151,9 ± 18,4	0,028	0,192
Niveles medios de glucemia antes del almuerzo(mg/dL)	157,8 ± 19,4	169,2 ± 22,9	0,142	0,040	160,4 ± 19,4	164,5 ± 19,7	0,022	0,183
Niveles medios de glucemia antes de la cena (mg/dL)	153,9 ± 18,2	160,5 ± 19,2	0,069	0,068	156,4 ± 19,7	160,9 ± 19,8	0,019	0,201
Niveles medios de glucemia antes de acostarse(mg/dL)	157,1 ± 19,1	168,0 ± 21,0	0,073	0,081	160,1 ± 19,9	164,2 ± 20,0	0,014	0,217
Paciente con niveles medio de glucemia entre 100-140 mg/dL	40 (20,4%)	27 (17,9%)	0,091	0,089	17 (18,7%)	16 (17,6%)	0,022	0,169
Paciente con niveles medio de glucemia entre 140-180 mg/dL	75 (38,3%)	61 (40,4%)	0,083	0,105	36 (39,6%)	36 (39,6%)	0,019	0,301

Paciente con niveles medio de glucemia entre 180-250 mg/dL	18 (9,2%)	22 (14,6%)	0,148	0,039	11 (12,1%)	13 (14,3%)	0,016	0,284
Numero de fracasos de tratamiento	28 (14,3%)	32 (21,2%)	0,151	0,036	16 (17,6%)	18 (19,8%)	0,019	0,299
Dia de fracaso de tratamiento	2,6 ± 1,3	2,0 ± 1,3	0,068	0,208	2,6 ± 1,3	2,1 ± 1,3	0,067	0,164
<b>Insulinoterapia</b>								
Dosis total de insulina (Unidades diarias)	31,0 ± 5,5	20,3 ± 4,3	0,287	<0,001	29,0 ± 5,0	20,1 ± 4,1	0,291	<0,001
Dosis total de insulina basal (Unidades diarias)	15,0 ± 2,7	16,8 ± 3,0	0,081	0,117	15,1 ± 2,9	16,1 ± 2,9	0,015	0,296
Dosis total de insulina rápida prandial (Unidades diarias)	10,0 ± 3,0	-	-	-	9,0 ± 3,0	-	-	-
Dosis total de insulina rápida de rescate (Unidades diarias)	5,5 ± 1,2	6,1 ± 1,9	0,079	0,223	5,9 ± 1,1	6,1 ± 1,8	0,010	0,311
Número de inyecciones diarias durante la hospitalización	4,0 ± 0,0	2,3 ± 0,7	0,273	<0,001	4,0 ± 0,0	2,3 ± 0,8	0,354	<0,001

**Gráfico 6.** Puntuación de disnea en la escala analógica visual (A), niveles de NT-proBNP (B), respuesta diurética (C) y diuresis acumulada (D) según el esquema hipoglucemiante. Se muestran las diferencias entre regímenes con respecto a la puntuación de disnea en la escala analógica visual (A) y los niveles de NT-proBNP (B) desde el inicio (al ingreso) hasta el alta, la respuesta diurética (C) [definida como la pérdida de peso corporal (kilogramos) por 40 mg de furosemida o equivalente] al alta y la diuresis acumulada (D) durante la hospitalización.



Las variables se presentan como media ± desviación estándar. Los valores se consideraron estadísticamente significativos cuando  $p < 0,05$ . NT-proBNP: N-terminal pro-péptido natriurético cerebral; EVA: escala analógica visual.

**Tabla 11.** Análisis de eventos adversos y de seguridad de los pacientes hospitalizados por IC aguda descompensada según el esquema hipoglucemiante: análisis de emparejamiento de pre y pos-propensity score

	Análisis pre-apareamiento por propensity score				Análisis post-apareamiento por propensity score			
	Basal-Bolo (n = 196)	Empagliflozina-Basal (n = 151)	Diferencia estandarizada	p Value	Basal-Bolo (n = 91)	Empagliflozina-Basal (n = 91)	Diferencia estandarizada	p Value
<b>Eventos adversos</b>								
Número total	39 (19,9%)	23 (15,2%)	0,061	0,178	17 (18,7%)	14 (15,4%)	0,052	0,181
Cardiovasculares	14 (7,1%)	7 (4,6%)	0,103	0,042	7 (7,7%)	5 (5,5%)	0,048	0,199
Respiratorios	10 (5,1%)	6 (4,0%)	0,041	0,199	4 (4,4%)	4 (4,4%)	0,024	0,298
Infecciosos	7 (3,6%)	4 (2,6%)	0,058	0,187	3 (3,3%)	2 (2,2%)	0,059	0,179
Tromboembólicos	2 (1,0%)	1 (0,7%)	0,034	0,210	1 (1,1%)	1 (1,1%)	0,021	0,290
Renales/Urinarios	5 (2,6%)	5 (3,3%)	0,084	0,094	2 (2,2%)	2 (2,2%)	0,019	0,293
Otros	1 (0,5%)	0	0,021	0,304	0	0	NA	NA
Eventos adversos de especial interés	8 (4,1%)	9 (6,0%)	0,073	0,104	4 (4,4%)	5 (5,5%)	0,031	0,202
Empeoramiento de la IC	12 (6,1%)	5 (3,3%)	0,109	0,043	6 (6,6%)	3 (3,3%)	0,093	0,067
Discontinuación de tratamiento	-	12 (7,9%)	NA	NA	-	6 (6,6%)	NA	NA
<b>Hipoglucemia</b>								
Número total de episodios de hipoglucemia	46	20	0,201	0,002	24	12	0,288	<0,001

Pacientes con 1 episodio de hipoglucemia	30 (15,3%)	13 (8,6%)	0,265	<0,001	13 (14,3%)	8 (8,8%)	0,112	0,039
Pacientes con ≥2 episodios de hipoglucemia	25 (12,8%)	7 (4,6%)	0,302	<0,001	10 (11,0%)	5 (5,5%)	0,147	0,012
Tasa de incidencia de hipoglucemias (por 100 pacientes-año)	17,9	6,6		<0,001	16,0	8,4		0,002
Pacientes con hipoglucemia de nivel 1	24 (12,2%)	10 (6,6%)	0,149	0,014	10 (11,0%)	6 (6,6%)	0,152	0,021
Pacientes con hipoglucemia de nivel 2	8 (4,1%)	3 (1,2%)	0,104	0,043	3 (3,3%)	2 (2,2%)	0,083	0,109
Pacientes con hipoglucemia de nivel 3	4 (2,0%)	1 (0,4%)	0,102	0,044	1 (1,1%)	1 (1,1%)	0,051	0,179
Duración de la estancia hospitalaria	8,0 ± 2,5	7,5 ± 2,3	0,032	0,221	8,0 ± 2,5	7,9 ± 2,3	0,017	0,284
Muerte intrahospitalaria	9 (4,6%)	6 (4,0%)	0,065	0,179	4 (4,4%)	4 (4,4%)	0,014	0,301



## **CONCLUSIONES**

## Publicación nº1

1. Además de sus beneficios en el control glucémico y en la protección cardiorrenal, los iSGLT2 presentan efectos favorables adicionales sobre la presión arterial, la dislipemia, la hiperuricemia, el peso y la composición corporal, independientemente de la presencia de diabetes.
2. Sus potenciales beneficios en el SOP y el envejecimiento vascular requieren estudios adicionales.

## Publicación nº2

1. En pacientes ambulatorios con IC y DM2 con mal control metabólico, la introducción de canagliflozina simplificó el tratamiento antidiabético, mejoró el control glucémico y redujo el porcentaje de pacientes que requerían diuréticos.
2. El uso de canagliflozina mejoró el perfil cardiovascular, renal y metabólico en pacientes con IC y DM2 con mal control metabólico.
3. El tratamiento con canagliflozina en pacientes ambulatorios con DM2 e IC mejoró la clase funcional y se acompañó de una reducción de las visitas a urgencias y de las hospitalizaciones por IC. Además, el tratamiento con canagliflozina presentó un buen perfil de seguridad.

## Publicación nº3

- 1- La continuación del tratamiento domiciliario con empagliflozina, en combinación con insulina basal, en pacientes con DM2 hospitalizados por IC aguda consiguió un control glucémico eficaz.
- 2- Los pacientes con DM2 ingresados por IC aguda que mantuvieron el tratamiento con empagliflozina, en combinación con insulina basal, presentaron un mayor volumen urinario acumulado y niveles más bajos de NT-proBNP respecto al tratamiento convencional con insulina según la pauta basal-bolo-corrección.
- 3- La continuación de empagliflozina, junto con insulina basal, durante la hospitalización se asoció a una menor tasa de hipoglucemias en comparación con el tratamiento

convencional con la pauta insulínica basal-bolo-corrección, sin que se observaran diferencias en los acontecimientos adversos, en la duración de la estancia ni en las muertes intrahospitalarias.





## REFERENCIAS

1. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan;47(Suppl 1):S20–42.
2. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2021 Nov;44(11):2589–625.
3. 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*. 2021 Sep;42(36):3599–726.
4. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979 May;241(19):2035–8.
5. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K, et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care*. 2005 Mar;28(3):612–6.
6. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care*. 2001 Sep;24(9):1614–9.
7. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care*. 2004 Aug;27(8):1879–84.
8. Liu J-J, Liu S, Wang J, Lee J, Tang JI-S, Gurung RL, et al. Risk of incident heart failure in individuals with early-onset type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Aug;107(1):e178–87.
9. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018 May;20(5):853–72.
10. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014 Oct;369(14):1327–35.
11. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al. Heart Failure, Saxagliptin, and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial. *Circulation*. 2015 Oct;132(15):e198.
12. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Jul;373(3):232–42.
13. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov;373(22):2117–28.
14. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug;377(7):644–57.
15. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–357.
16. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016

Jul;375(4):311–22.

17. Marso SP, Holst AG, Vilsbøll T. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;376(9): 891–2.
18. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber L V, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015 Dec;373(23):2247–57.
19. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, Ferrara N, Ferrara P, Canonico S, et al. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. *Diabetes Metab.* 1997 Jun;23(3):213–8.
20. Davis RC, Hobbs FDR, Kenkre JE, Roalfe AK, Hare R, Lancashire RJ, et al. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in high risk patients: community based epidemiological study. *BMJ.* 2002 Nov;325(7373):1156.
21. McMurray JJ V, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014 Sep;371(11):993–1004.
22. Yusuf S. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *Annals of Internal Medicine.* 1991 Aug;325(5):293-302.
23. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997 Feb;336(8):525–33.
24. Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, Petrie MC, Preiss D, Win S, et al. Clinical and Echocardiographic Characteristics and Cardiovascular Outcomes According to Diabetes Status in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Report From the I-Preserve Trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction). *Circulation.* 2017 Feb;135(8):724–35.
25. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ V, Michelson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet (London, England).* 2003 Sep;362(9386):759–66.
26. 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.* 2014 Apr;370(15):1383–92.
27. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med.* 2022;28(3):568-574.
28. Teerlink JR, Voors AA, Ponikowski P, Pang PS, Greenberg BH, Filippatos G, et al. Serelaxin in addition to standard therapy in acute heart failure: rationale and design of the RELAX-AHF-2 study. *Eur J Heart Fail.* 2017 Jun;19(6):800–9.
29. Packer M, O'Connor C, McMurray JJ V, Wittes J, Abraham WT, Anker SD, et al. Effect of Ularitide on Cardiovascular Mortality in Acute Heart Failure. *N Engl J Med.* 2017 May;376(20):1956–64.
30. Lundbaek K. Diabetic angiopathy: a specific vascular disease. *Lancet (London, England).* 1954 Feb;266(6808):377–9.

31. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol.* 1972 Nov;30(6):595–602.
32. Maack C, Lehrke M, Backs J, Heinzel FR, Hulot J-S, Marx N, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2018 Dec;39(48):4243–54.
33. Lee MMY, McMurray JJ V, Lorenzo-Almorós A, Kristensen SL, Sattar N, Jhund PS, et al. Diabetic cardiomyopathy. *Heart.* 2019 Feb;105(4):337–45.
34. Lorenzo-Almorós A, Cepeda-Rodrigo JM, Lorenzo Ó. Diabetic cardiomyopathy. *Rev Clin Esp.* 2020 Feb;222(2):100-111
35. Bertero E, Maack C. Metabolic remodelling in heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2018 Aug;15(8):457–70.
36. Cadenas S. Mitochondrial uncoupling, ROS generation and cardioprotection. *Biochim Biophys acta Bioenerg.* 2018 Sep;1859(9):940–50.
37. Avagimyan A, Fogacci F, Pogossova N, Kakrurskiy L, Kogan E, Urazova O, et al. Diabetic Cardiomyopathy: 2023 Update by the International Multidisciplinary Board of Experts. *Curr Probl Cardiol.* 2023 Aug;49(1 Pt A):102052.
38. Pereira L, Ruiz-Hurtado G, Rueda A, Mercadier J-J, Benitah J-P, Gómez AM. Calcium signaling in diabetic cardiomyocytes. *Cell Calcium.* 2014 Nov;56(5):372–80.
39. Muströph J, Wagemann O, Lücht CM, Trum M, Hammer KP, Sag CM, et al. Empagliflozin reduces Ca/calmodulin-dependent kinase II activity in isolated ventricular cardiomyocytes. *ESC Hear Fail.* 2018 Aug;5(4):642–8.
40. Lambert R, Srodulski S, Peng X, Margulies KB, Despa F, Despa S. Intracellular Na<sup>+</sup> Concentration ([Na<sup>+</sup>]<sub>i</sub>) Is Elevated in Diabetic Hearts Due to Enhanced Na<sup>+</sup>-Glucose Cotransport. *J Am Heart Assoc.* 2015 Aug;4(9):e002183.
41. Lawlor MA, Alessi DR. PKB/Akt: a key mediator of cell proliferation, survival and insulin responses? *J Cell Sci.* 2001 Aug;114(Pt 16):2903–10.
42. Lim SL, Lam CSP, Segers VFM, Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Cardiac endothelium-myocyte interaction: clinical opportunities for new heart failure therapies regardless of ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015 Aug;36(31):2050–60.
43. Maack C, Lehrke M, Backs J, Heinzel FR, Hulot JS, Marx N, et al. Heart failure and diabetes: Metabolic alterations and therapeutic interventions: A state-of-The-Art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology. *European Heart Journal.* 2018 Dec;39(48)4243-4254.
44. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ V, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J.* 2013 May 14;34(19):1404–13.
45. Targher G, Dauriz M, Laroche C, Temporelli PL, Hassanein M, Seferovic PM, et al. In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017 Jan;19(1):54–65.
46. Dauriz M, Targher G, Laroche C, Temporelli PL, Ferrari R, Anker S, et al. Association

Between Diabetes and 1-Year Adverse Clinical Outcomes in a Multinational Cohort of Ambulatory Patients With Chronic Heart Failure: Results From the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Diabetes Care*. 2017 May;40(5):671–8.

47. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, de Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A, et al. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2001 Aug;22(15):1318–27.
48. Johansson I, Dahlström U, Edner M, Näsman P, Rydén L, Norhammar A. Risk factors, treatment and prognosis in men and women with heart failure with and without diabetes. *Heart*. 2015 Jul;101(14):1139–48.
49. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jan;47(1):76–84.
50. Greenberg BH, Abraham WT, Albert NM, Chiswell K, Clare R, Stough WG, et al. Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: a report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J*. 2007 Aug;154(2):277.e1-8.
51. Parissis JT, Rafouli-Stergiou P, Mebazaa A, Ikonomidis I, Bistola V, Nikolaou M, et al. Acute heart failure in patients with diabetes mellitus: clinical characteristics and predictors of in-hospital mortality. *Int J Cardiol*. 2012 May;157(1):108–13.
52. Sarma S, Mentz RJ, Kwasny MJ, Fought AJ, Huffman M, Subacius H, et al. Association between diabetes mellitus and post-discharge outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail*. 2013 Feb;15(2):194–202.
53. MacDonald MR, Jhund PS, Petrie MC, Lewsey JD, Hawkins NM, Bhagra S, et al. Discordant short- and long-term outcomes associated with diabetes in patients with heart failure: importance of age and sex: a population study of 5.1 million people in Scotland. *Circ Heart Fail*. 2008 Nov;1(4):234–41.
54. Banks AZ, Mentz RJ, Stebbins A, Mikus CR, Schulte PJ, Fleg JL, et al. Response to Exercise Training and Outcomes in Patients With Heart Failure and Diabetes Mellitus: Insights From the HF-ACTION Trial. *J Card Fail*. 2016 Jul;22(7):485–91.
55. Yap J, Tay WT, Teng T-HK, Anand I, Richards AM, Ling LH, et al. Association of Diabetes Mellitus on Cardiac Remodeling, Quality of Life, and Clinical Outcomes in Heart Failure With Reduced and Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2019 Sep;8(17):e013114.
56. Vaduganathan M, Fonarow GC, Greene SJ, DeVore AD, Albert NM, Duffy CI, et al. Health-Related Quality of Life in Comorbid Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Diabetes Mellitus. Vol. 74, *Journal of the American College of Cardiology*. United States; 2019. p. 3176–8.
57. Chen Y, Long C, Xing Z. Depression is associated with heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Front public Heal*. 2023;11:1181336.
58. Gerstein HC, Swedberg K, Carlsson J, McMurray JJ V, Michelson EL, Olofsson B, et al. The hemoglobin A1c level as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic heart failure: an

- analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and . Arch Intern Med. 2008 Aug;168(15):1699–704.
59. Das SR, Drazner MH, Yancy CW, Stevenson LW, Gersh BJ, Dries DL. Effects of diabetes mellitus and ischemic heart disease on the progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to symptomatic heart failure: a retrospective analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Prevention trial. Am Heart J. 2004 Nov;148(5):883–8.
  60. Elder DHJ, Singh JSS, Levin D, Donnelly LA, Choy A-M, George J, et al. Mean HbA1c and mortality in diabetic individuals with heart failure: a population cohort study. Eur J Heart Fail. 2016 Jan;18(1):94–102.
  61. Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. Annu Rev Physiol. 2021 Feb;83:503–28.
  62. Rieg T, Masuda T, Gerasimova M, Mayoux E, Platt K, Powell DR, et al. Increase in SGLT1-mediated transport explains renal glucose reabsorption during genetic and pharmacological SGLT2 inhibition in euglycemia. Am J Physiol Renal Physiol. 2014 Jan;306(2):F188-93.
  63. Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. Circulation. 2016 Sep;134(10):752–72.
  64. Vallon V. Glucose transporters in the kidney in health and disease. Pflugers Arch. 2020 Sep;472(9):1345–70.
  65. Umino H, Hasegawa K, Minakuchi H, Muraoka H, Kawaguchi T, Kanda T, et al. High Basolateral Glucose Increases Sodium-Glucose Cotransporter 2 and Reduces Sirtuin-1 in Renal Tubules through Glucose Transporter-2 Detection. Sci Rep. 2018 May;8(1):6791.
  66. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. Diabetologia. 2017 Feb;60(2):215–25.
  67. Oe Y, Vallon V. The Pathophysiological Basis of Diabetic Kidney Protection by Inhibition of SGLT2 and SGLT1. Kidney Dial. 2022 Jun;2(2):349–68.
  68. Vallon V, Richter K, Blantz RC, Thomson S, Osswald H. Glomerular hyperfiltration in experimental diabetes mellitus: potential role of tubular reabsorption. J Am Soc Nephrol. 1999 Dec;10(12):2569–76.
  69. Kidokoro K, Cherney DZI, Bozovic A, Nagasu H, Satoh M, Kanda E, et al. Evaluation of Glomerular Hemodynamic Function by Empagliflozin in Diabetic Mice Using In Vivo Imaging. Circulation. 2019 Jul;140(4):303–15.
  70. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Matteus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Jul;375(4):323–34.
  71. Heerspink HJL, Desai M, Jardine M, Balis D, Meininger G, Perkovic V. Canagliflozin Slows Progression of Renal Function Decline Independently of Glycemic Effects. J Am Soc Nephrol. 2017 Jan;28(1):368–75.
  72. Kohan DE, Fioretto P, Johnsson K, Parikh S, Ptaszynska A, Ying L. The effect of

dapagliflozin on renal function in patients with type 2 diabetes. *J Nephrol*. 2016 Jun;29(3):391–400.

73. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 May;2(5):369–84.
74. Vallon V, Thomson SC. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Jun;16(6):317–36.
75. Layton AT, Vallon V, Edwards A. Modeling oxygen consumption in the proximal tubule: effects of NHE and SGLT2 inhibition. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015 Jun;308(12):F1343-57.
76. Fitchett D, McKnight J, Lee J, George J, Mattheus M, Woerle HJ, et al. Empagliflozin reduces heart failure irrespective of control of blood pressure, low density lipoprotein cholesterol and HbA1c. *Eur Heart J*. 2017;38:1029.
77. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, Preiss D, McMurray JJ. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia*. 2016 Jul;59(7):1333–9.
78. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, et al. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care*. 2018 Feb;41(2):356–63.
79. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJ V, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Mar;20(3):479–87.
80. Verma S, McMurray JJ V. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018 Oct;61(10):2108–17.
81. G. S-GC, Requena IJA, San AR, Kiyotake I, Shin W, Belen PBM, et al. Empagliflozin induces a myocardial metabolic shift from glucose consumption to ketone metabolism that mitigates adverse cardiac remodeling and improves myocardial contractility. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Mar;71(11\_Supplement):A674–A674.
82. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, Schumacher CA, Fiolet JWT, Koeman A, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na(+)/H(+) exchanger, lowering of cytosolic Na(+) and vasodilation. *Diabetologia*. 2018 Mar;61(3):722–6.
83. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RCI, Fiolet JWT, Stienen GJM, Coronel R, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na(+) through inhibition of the cardiac Na(+)/H(+) exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. 2017 Mar;60(3):568–73.
84. Lee T-M, Chang N-C, Lin S-Z. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med*. 2017 Mar;104:298–310.
85. Kang S, Verma S, Hassanabad AF, Teng G, Belke DD, Dundas JA, et al. Direct Effects of Empagliflozin on Extracellular Matrix Remodelling in Human Cardiac Myofibroblasts: Novel Translational Clues to Explain EMPA-REG OUTCOME Results. *Can J Cardiol*. 2020 Apr;36(4):543–53.

86. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019 Jan;393(10166):31–9.
87. Nassif ME, Windsor SL, Tang F, Khariton Y, Husain M, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial. *Circulation*. 2019 Oct;140(18):1463–76.
88. McMurray JJ V, 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* [Internet]. 2019 Sep 19;381(21):1995–2008.
89. 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*. 2020 Oct;383(15):1413–24.
90. 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*. 2021 Aug 27;385(16):1451–61.
91. Solomon SD, McMurray JJ V, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022 Aug 27;387(12):1089–98.
92. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022 Sep;400(10354):757–67.
93. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023 Oct;44(37):3627–39.
94. 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*. 2020 Apr;22(4):713–22.
95. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021 Jan;384(2):117–28.
96. Tamaki S, Yamada T, Watanabe T, Morita T, Furukawa Y, Kawasaki M, et al. Effect of Empagliflozin as an Add-On Therapy on Decongestion and Renal Function in Patients With Diabetes Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure: A Prospective Randomized Controlled Study. *Circ Heart Fail*. 2021 Mar;14(3):e007048.
97. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan;46(Suppl 1):S267–78.
98. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun;380(24):2295–306.
99. Heerspink HJL, Stefánsson B V, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al.

- Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Oct;383(15):1436–46.
100. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020 Oct;383(15):1425–35.
  101. Kan Y, Liu L, Li X, Pang J, Bi Y, Zhang L, et al. Association between distinct body mass index trajectories according to the group-based trajectory modeling and the risk of incident diabetes: A systematic review. *Obes Rev an Off J Int Assoc Study Obes.* 2022 Dec;23(12):e13508.
  102. Luo J, Hodge A, Hendryx M, Byles JE. BMI trajectory and subsequent risk of type 2 diabetes among middle-aged women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021 Apr;31(4):1063–70.
  103. Zhao Y, Qie R, Han M, Huang S, Wu X, Zhang Y, et al. Association of BMI with cardiovascular disease incidence and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021 Jun;31(7):1976–84.
  104. Cho YK, Kim Y-J, Jung CH. Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Weight Reduction in Overweight and Obese Populations without Diabetes: A Systematic Review and a Meta-Analysis. *J Obes Metab Syndr.* 2021 Dec;30(4):336–44.
  105. Wong J, Chan KY, Lo K. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on weight change and cardiometabolic profiles in individuals with overweight or obesity and without diabetes: A meta-analysis. *Obes Rev an Off J Int Assoc Study Obes.* 2021 Dec;22(12):e13336.
  106. Sánchez-García A, Simental-Mendía M, Millán-Alanís JM, Simental-Mendía LE. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of 48 randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2020 Oct;160:105068.
  107. Chen M-B, Wang H, Cui W-Y, Xu H-L, Zheng Q-H. Effect of SGLT inhibitors on weight and lipid metabolism at 24 weeks of treatment in patients with diabetes mellitus: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021 Feb;100(6):e24593.
  108. Filippas-Ntekouan S, Tsimihodimos V, Filippatos T, Dimitriou T, Elisaf M. SGLT-2 inhibitors: pharmacokinetics characteristics and effects on lipids. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018 Nov;14(11):1113–21.
  109. Gupta R, Maitz T, Egeler D, Mehta A, Nyaeme M, Hajra A, et al. SGLT2 inhibitors in hypertension: Role beyond diabetes and heart failure. *Trends Cardiovasc Med.* 2023 Nov;33(8):479–86.
  110. Reed JW. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on blood pressure. *Vasc Health Risk Manag.* 2016;12:393–405.
  111. Zanchi A, Pruijm M, Muller M-E, Ghajarzadeh-Wurzner A, Maillard M, Dufour N, et al. Twenty-Four Hour Blood Pressure Response to Empagliflozin and Its Determinants in Normotensive Non-diabetic Subjects. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:854230.
  112. Tran KC, Hiremath S. SGLT2 Inhibitors in Resistant Hypertension: A Sweet Solution. *Am J Hypertens.* 2020 Dec;33(12):1071–4.

113. Katsiki N, Dimitriadis GD, Mikhailidis DP. Serum Uric Acid and Diabetes: From Pathophysiology to Cardiovascular Disease. *Curr Pharm Des.* 2021;27(16):1941–51.
114. Bletsas E, Paschou SA, Tsigkou V, Stampouloglou PK, Vasileiou V, Kassi GN, et al. The effect of allopurinol on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Hormones (Athens).* 2022 Dec;21(4):599–610.
115. Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2019 Jun;21(6):1291–8.
116. Hu X, Yang Y, Hu X, Jia X, Liu H, Wei M, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Feb;24(2):228–38.
117. Hussain M, Elahi A, Hussain A, Iqbal J, Akhtar L, Majid A. Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT-2) Attenuates Serum Uric Acid (SUA) Level in Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2021;2021:9973862.
118. Yip ASY, Leong S, Teo YH, Teo YN, Syn NLX, See RM, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors on serum urate levels in patients with and without diabetes: a systematic review and meta-regression of 43 randomized controlled trials. *Ther Adv Chronic Dis.* 2022;13:20406223221083508.
119. Banerjee M, Pal R, Mukhopadhyay S. Can SGLT2 inhibitors prevent incident gout? A systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2022 Jun;59(6):783–91.
120. Jarvis H, Craig D, Barker R, Spiers G, Stow D, Anstee QM, et al. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS Med.* 2020 Apr;17(4):e1003100.
121. Kumar J, Memon RS, Shahid I, Rizwan T, Zaman M, Menezes RG, et al. Antidiabetic drugs and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review, meta-analysis and evidence map. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* 2021 Jan;53(1):44–51.
122. Wei Q, Xu X, Guo L, Li J, Li L. Effect of SGLT2 Inhibitors on Type 2 Diabetes Mellitus With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in endocrinology.* 2021;12:635556.
123. Ito D, Shimizu S, Inoue K, Saito D, Yanagisawa M, Inukai K, et al. Comparison of Ipragliflozin and Pioglitazone Effects on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, 24-Week, Open-Label, Active-Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2017 Oct;40(10):1364–72.
124. Bando Y, Ogawa A, Ishikura K, Kanehara H, Hisada A, Notumata K, et al. The effects of ipragliflozin on the liver-to-spleen attenuation ratio as assessed by computed tomography and on alanine transaminase levels in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Int.* 2017 Jun;8(2):218–27.
125. Aso Y, Kato K, Sakurai S, Kishi H, Shimizu M, Jojima T, et al. Impact of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on serum levels of soluble dipeptidyl peptidase-4 in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Clin Pract.* 2019 May;73(5):e13335.
126. Chrysavgis L, Papatheodoridi A-M, Chatzigeorgiou A, Cholongitas E. The impact of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors on non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Apr;36(4):893–909.

127. Dwinata M, Putera DD, Hasan I, Raharjo M. SGLT2 inhibitors for improving hepatic fibrosis and steatosis in non-alcoholic fatty liver disease complicated with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Clin Exp Hepatol*. 2020 Dec;6(4):339–46.
128. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med*. 2020 Oct;30(7):399–404.
129. Marinkovic-Radosevic J, Cigrovski Berkovic M, Kruezi E, Bilic-Curcic I, Mrzljak A. Exploring new treatment options for polycystic ovary syndrome: Review of a novel antidiabetic agent SGLT2 inhibitor. *World J Diabetes*. 2021 Jul;12(7):932–8.
130. Cai M, Shao X, Xing F, Zhang Y, Gao X, Zeng Q, et al. Efficacy of canagliflozin versus metformin in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, open-label, noninferiority trial. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Feb;24(2):312–20.
131. Javed Z, Papageorgiou M, Deshmukh H, Rigby AS, Qamar U, Abbas J, et al. Effects of empagliflozin on metabolic parameters in polycystic ovary syndrome: A randomized controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Jun;90(6):805–13.
132. Tan S, Ignatenko S, Wagner F, Dokras A, Seufert J, Zwanziger D, et al. Licogliflozin versus placebo in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, phase 2 trial. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Nov;23(11):2595–9.
133. Benham JL, Booth JE, Sigal RJ, Daskalopoulou SS, Leung AA, Rabi DM. Systematic review and meta-analysis: SGLT2 inhibitors, blood pressure and cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol Hear Vasc*. 2021 Apr;33:100725.
134. Adam CA, Anghel R, Marcu DTM, Mitu O, Roca M, Mitu F. Impact of Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors on Arterial Stiffness and Vascular Aging-What Do We Know So Far? (A Narrative Review). *Life*. 2022 May;12(6):803.
135. Solini A, Giannini L, Seghieri M, Vitolo E, Taddei S, Ghiadoni L, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017 Oct;16(1):138.
136. Hidalgo Santiago JC, Maraver Delgado J, Cayón Blanco M, López Saez JB, Gómez-Fernández P. Effect of dapagliflozin on arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)*. 2020 Mar;154(5):171–4.
137. Devineni D, Polidori D, Curtin CR, Murphy J, Wang S-S, Stieltjes H, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of once- and twice-daily multiple-doses of canagliflozin, a selective inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, in healthy participants. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015 Jun;53(6):438–46.
138. Papadopoulou E, Loutradis C, Tzatzagou G, Kotsa K, Zografou I, Minopoulou I, et al. Dapagliflozin decreases ambulatory central blood pressure and pulse wave velocity in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Hypertens*. 2021 Apr;39(4):749–58.
139. Patoulas D, Papadopoulos C, Kassimis G, Fragakis N, Vassilikos V, Karagiannis A, et al. Effect of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Vasc Med*. 2022 Oct;27(5):433–9.
140. Kohler S, Kaspers S, Salsali A, Zeller C, Woerle HJ. Analysis of Fractures in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Empagliflozin in Pooled Data From Placebo-Controlled

Trials and a Head-to-Head Study Versus Glimepiride. *Diabetes Care*. 2018 Aug;41(8):1809–16.

141. Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Nov;14(11):990–9.
142. Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, Zhao Y, Arbit D, Usiskin K, et al. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Jun;35(6):1232–8.
143. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, et al. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jan;101(1):157–66.
144. Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, Polidori D, Fung A, Sullivan D, et al. Evaluation of Bone Mineral Density and Bone Biomarkers in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jan;101(1):44–51.
145. Ostinelli G, Laforest S, Denham SG, Gauthier M-F, Drolet-Labelle V, Scott E, et al. Increased Adipose Tissue Indices of Androgen Catabolism and Aromatization in Women With Metabolic Dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jul;107(8):e3330–42.
146. Greco EA, Lenzi A, Migliaccio S. The obesity of bone. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2015 Dec;6(6):273–86.
147. Blevins TC, Farooki A. Bone effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med*. 2017 Jan;129(1):159–68.
148. Zhang Y-S, Zheng Y-D, Yuan Y, Chen S-C, Xie B-C. Effects of Anti-Diabetic Drugs on Fracture Risk: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:735824.
149. Arnott C, Fletcher RA, Neal B. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Amputation Risk, and Fracture Risk. *Heart Fail Clin*. 2022 Oct;18(4):645–54.
150. Qiu M, Ding L-L, Zhan Z-L, Liu S-Y. Use of SGLT2 inhibitors and occurrence of noninfectious respiratory disorders: a meta-analysis of large randomized trials of SGLT2 inhibitors. *Endocrine*. 2021 Jul;73(1):31–6.
151. Yin D-G, Qiu M, Duan X-Y. Association Between SGLT2is and Cardiovascular and Respiratory Diseases: A Meta-Analysis of Large Trials. *Front Pharmacol*. 2021;12:724405.
152. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdán F, et al. [Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function]. *Rev Esp Cardiol*. 2003 Mar;56(3):253–61.
153. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006 Nov;6:33.
154. van Deursen VM, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlström U, Tavazzi L, et al. Comorbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail*. 2014 Jan;16(1):103–11.

155. Bell DSH, Goncalves E. Heart failure in the patient with diabetes: Epidemiology, aetiology, prognosis, therapy and the effect of glucose-lowering medications. *Diabetes Obes Metab.* 2019 Jun;21(6):1277–90.
156. Garcia de Lucas MD, Pérez Belmonte LM, Suárez Tembra M, Olalla Sierra J, Gómez Huelgas R. Efficacy and safety of replacing sitagliptin with canagliflozin in real-world patients with type 2 diabetes uncontrolled with sitagliptin combined with metformin and/or gliclazide: The SITA-CANA Switch Study. *Diabetes Metab.* 2018 Sep;44(4):373–5.
157. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2012 Jan;344:d7771.
158. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, Grøndahl MF, Christensen MB, Knop FK, et al. Benefits and Harms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(11):e0166125.
159. Basu D, Huggins L-A, Scerbo D, Obunike J, Mullick AE, Rothenberg PL, et al. Mechanism of Increased LDL (Low-Density Lipoprotein) and Decreased Triglycerides With SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) Inhibition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018 Sep;38(9):2207–16.
160. Scheen AJ. Beneficial effects of SGLT2 inhibitors on fatty liver in type 2 diabetes: A common comorbidity associated with severe complications. *Diabetes Metab.* 2019 Jun;45(3):213–23.
161. Patorno E, Goldfine AB, Schneeweiss S, Everett BM, Glynn RJ, Liu J, et al. Cardiovascular outcomes associated with canagliflozin versus other non-gliflozin antidiabetic drugs: population based cohort study. *BMJ.* 2018 Feb;360:k119.
162. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, Kim DJ, Karasik A, Shaw J, et al. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Jun;71(23):2628–39.
163. Ryan PB, Buse JB, Schuemie MJ, DeFalco F, Yuan Z, Stang PE, et al. Comparative effectiveness of canagliflozin, SGLT2 inhibitors and non-SGLT2 inhibitors on the risk of hospitalization for heart failure and amputation in patients with type 2 diabetes mellitus: A real-world meta-analysis of 4 observational databases (OBSE). *Diabetes Obes Metab.* 2018 Nov;20(11):2585–97.
164. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol.* 2017 Jan;13(1):11–26.
165. Sha S, Polidori D, Heise T, Natarajan J, Farrell K, Wang S-S, et al. Effect of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Nov;16(11):1087–95.
166. Zelniker TA, Braunwald E. Cardiac and Renal Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Oct;72(15):1845–55.
167. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zannad F. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure: Proposal of a Novel Mechanism of Action. *JAMA Cardiol.* 2017 Sep;2(9):1025–9.
168. Lorenzo-González C, Atienza-Sánchez E, Reyes-Umpierrez D, Vellanki P, Davis GM,

- Pasquel FJ, et al. Safety And Efficacy Of Dpp-4 Inhibitors For The Management Of Hospitalized General Medicine And Surgery Patients with Type 2 Diabetes. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2020 Jul;26(7):722–8.
169. Pérez-Belmonte LM, Gómez-Doblas JJ, Millán-Gómez M, López-Carmona MD, Guijarro-Merino R, Carrasco-Chinchilla F, et al. Use of Linagliptin for the Management of Medicine Department Inpatients with Type 2 Diabetes in Real-World Clinical Practice (Lina-Real-World Study). *J Clin Med*. 2018 Sep;7(9).
170. Umpierrez GE, Gianchandani R, Smiley D, Jacobs S, Wesorick DH, Newton C, et al. Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes: a pilot, randomized, controlled study. *Diabetes Care*. 2013 Nov;36(11):3430–5.
171. Vellanki P, Rasouli N, Baldwin D, Alexanian S, Anzola I, Urrutia M, et al. Glycaemic efficacy and safety of linagliptin compared to a basal-bolus insulin regimen in patients with type 2 diabetes undergoing non-cardiac surgery: A multicentre randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Apr;21(4):837–43.
172. Boucai L, Southern WN, Zonszein J. Hypoglycemia-associated mortality is not drug-associated but linked to comorbidities. *Am J Med*. 2011 Nov;124(11):1028–35.

# RESUMEN PUBLICACIONES

**Tesis titulada:** "Eficacia y seguridad de los inhibidores de la SGLT-2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia cardiaca. Estudios en vida real para el uso intrahospitalario, estrategias de simplificación terapéutica y desprescripción."

**Doctorando:** Michele Ricci

**Directores de tesis:**

Prof. Ricardo Gómez Huelgas

Prof. Luis Miguel Pérez Belmonte

**Publicación nº1**

Referencia bibliográfica:

Sanz-Cánovas J, Ricci M, Cobos-Palacios L, López-Sampalo A, Hernández-Negrín H, Vázquez-Márquez M, Mancebo-Sevilla JJ, Álvarez-Recio E, López-Carmona MD, Pérez-Velasco MÁ, Pérez-Belmonte LM, Gómez-Huelgas R, Bernal-López MR. Effects of a New Group of Antidiabetic Drugs in Metabolic Diseases. Rev. Cardiovasc. Med. 2023, 24(2), 36.

DOI: 10.31083/j.rcm2402036

Resumen

La publicación titulada "Effects of a New Group of Antidiabetic Drugs in Metabolic Diseases" analiza el impacto de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en enfermedades metabólicas. Se trata de una revisión narrativa de la literatura que analiza los efectos de los iSGLT2 sobre obesidad, dislipemia, hipertensión arterial, hiperuricemia, enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica, síndrome ovario poliquístico, envejecimiento vascular, osteoporosis y EPOC.

**Publicación nº2**

Referencia bibliográfica

Pérez-Belmonte LM, Ricci M, Sanz-Cánovas J, Cobos-Palacios L, López-Carmona MD, Ruiz-Moreno MI, Millán-Gómez M, Bernal-López MR, Jansen-Chaparro S, Gómez-Huelgas R. De-Intensification of Antidiabetic Treatment Using Canagliflozin in Patients with Heart Failure and Type 2 Diabetes: Cana-Switch-HF Study. J Clin Med. 2021 May 8;10(9):2013

DOI: 10.3390/jcm10092013

Resumen

La publicación titulada "De-Intensification of Antidiabetic Treatment Using Canagliflozin in Patients with Heart Failure and Type 2 Diabetes: Cana-Switch-HF Study" se centra en evaluar la eficacia y seguridad de la de-intensificación del tratamiento antidiabético mediante la sustitución de agentes antidiabéticos (excepto metformina) por canagliflozina en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca y diabetes tipo 2 con control glucémico deficiente. Tras la sustitución por canagliflozina se objetivó una mejoría en el control glucémico con una reducción significativa de la hemoglobina glucosilada (HbA1c), mejorando el control glucémico en estos pacientes. Además, hubo un impacto positivo sobre la insuficiencia cardiaca con una mejoría en la clase funcional y en el número de hospitalizaciones y accesos a urgencias por insuficiencia



cardíaca. Finalmente, el uso de canagliflozina fue bien tolerando, con una baja tasa de discontinuación por efectos adversos.

### **Publicación nº3**

#### Referencia bibliográfica

Pérez-Belmonte LM, Ricci M, Sanz-Cánovas J, Millán-Gómez M, Osuna-Sánchez J, Ruiz-Moreno MI, Bernal-López MR, López-Carmona MD, Jiménez-Navarro M, Gómez-Doblas JJ, Lara JP, Gómez-Huelgas R. Efficacy and Safety of Empagliflozin Continuation in Patients with Type 2 Diabetes Hospitalised for Acute Decompensated Heart Failure. J Clin Med. 2021 Aug 12;10(16):3540

DOI: 10.3390/jcm10163540

#### Resumen

La publicación titulada "Efficacy and Safety of Empagliflozin Continuation in Patients with Type 2 Diabetes Hospitalised for Acute Decompensated Heart Failure" analiza la eficacia y seguridad de continuar tratamiento con empagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2 hospitalizados por insuficiencia cardíaca descompensada aguda.

La continuación de empagliflozina logró un control glucémico efectivo y redujo los niveles de NT-proBNP.

Además, aumentó la diuresis durante la hospitalización.

Además, este régimen fue seguro, con menos episodios de hipoglucemia en comparación con el tratamiento convencional de insulina basal-bolo. No se observaron diferencias en eventos adversos, duración de la hospitalización o muertes intrahospitalarias entre los grupos.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA