



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

Programa de Doctorado en Biomedicina

## TESIS DOCTORAL

Beneficios del tratamiento con canagliflozina en pacientes diabéticos tras una hospitalización por insuficiencia cardíaca aguda.

Benefit of canagliflozin in patients with type 2 diabetes after hospitalization for acute heart failure.

Tesis doctoral presentada por **Ernesto Martín Dorado**, graduado en Medicina, por la que opta al título de Doctor.

### Directores

Manuel P. Anguita Sánchez y Juan Carlos Castillo Domínguez

### Tutor

Manuel Pan Álvarez-Ossorio

Córdoba, 1 de noviembre de 2022.

TITULO: *Beneficios del tratamiento con canagliflozina en pacientes diabéticos tras una hospitalización por insuficiencia cardíaca aguda*

AUTOR: *Ernesto Martín Dorado*

---

© Edita: UCOPress. 2023  
Campus de Rabanales  
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A  
14071 Córdoba

<https://www.uco.es/ucopress/index.php/es/>  
[ucopress@uco.es](mailto:ucopress@uco.es)

---



**TÍTULO DE LA TESIS:** BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO CON CANAGLIFLOZINA EN PACIENTES DIABÉTICOS TRAS UNA HOSPITALIZACIÓN POR INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA.

**DOCTORANDO/A:** Ernesto Martín Dorado.

El trabajo de Tesis Doctoral titulado “Beneficios del tratamiento con canagliflozina en pacientes diabéticos tras una hospitalización por insuficiencia cardíaca aguda” es la culminación de la labor de investigación desarrollada de una manera más que satisfactoria por D. Ernesto Martín Dorado bajo nuestra dirección.

Este trabajo se ha llevado a cabo en el servicio de cardiología del Hospital Universitario Reina Sofía. Se trata de un estudio de cohorte en pacientes diabéticos ingresados por insuficiencia cardíaca y que pone en relevancia la necesidad de intensificar el manejo y cuidado de los pacientes y el potencial que tienen tratamientos como la canagliflozina, para mejorar el pronóstico a largo plazo. Durante todo este tiempo, el doctorando ha presentado los resultados de la investigación en los congresos más importantes de cardiología tanto nacionales como internacionales. Además, fruto de esta línea de investigación, se han publicado dos artículos en revistas indexadas de alto factor de impacto.

A nuestro juicio, el trabajo reúne la calidad suficiente para ser defendido ante el tribunal correspondiente y el doctorando reúne los requisitos para optar al título de doctor.

Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, 18 de octubre de 2022

Firma de los directores

ANGUITA  
SANCHEZ  
MANUEL  
PABLO -  
25942326M

Firmado digitalmente por  
ANGUITA SANCHEZ  
MANUEL PABLO -  
25942326M  
Fecha: 2022.10.24  
15:37:10 +02'00'

CASTILLO  
DOMINGUEZ JUAN  
CARLOS - 80135390D

Firmado digitalmente  
por CASTILLO  
DOMINGUEZ JUAN  
CARLOS - 80135390D  
Fecha: 2022.10.18  
14:40:55 +02'00'

Fdo.: Manuel Anguita Sánchez

Fdo.: Juan Carlos Castillo Domínguez





**TÍTULO DE LA TESIS:** BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO CON CANAGLIFLOZINA EN PACIENTES DIABÉTICOS TRAS UNA HOSPITALIZACIÓN POR INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA.

**DOCTORANDO:** Ernesto Martín Dorado.

### **INFORME RAZONADO DEL TUTOR**

El trabajo realizado por D. Ernesto Martín Dorado, bajo mi tutela, en el servicio de cardiología del Hospital Reina Sofía, del que soy jefe de servicio, y titulado “Beneficios del tratamiento con canagliflozina en pacientes diabéticos tras una hospitalización por insuficiencia cardíaca aguda” reúne los méritos suficientes para optar al grado de Doctor.

La elaboración del trabajo ha requerido una gran dedicación por parte del doctorando, compatibilizando su formación especializada en cardiología y en los últimos años como cardiólogo especialista con su labor investigadora. Además del trabajo en la línea de investigación de su Tesis Doctoral, ha colaborado en multitud de proyectos, demostrando amplia predisposición e iniciativa para continuar con su formación. Hay que destacar, haber participado como principal investigador en proyectos multicéntricos a nivel nacional como el *LONGEVO-SCA* del que publicó un artículo como coautor en la revista *European Journal of Clinical Investigation* y también en el proyecto *PREFACE*, que todavía se encuentra en fase de reclutamiento. Tal como comentaron los directores, la presente línea de investigación ha sido divulgada en los principales congresos nacionales e internacionales y se han publicado dos artículos en revistas de alto impacto en enfermedades cardiovasculares.

Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, 18 de octubre de 2022.

Firma del tutor

PAN ALVAREZ  
OSSORIO  
MANUEL -  
31594361C

Firmado digitalmente  
por PAN ALVAREZ  
OSSORIO MANUEL -  
31594361C  
Fecha: 2022.10.18  
16:48:37 +02'00'

Fdo.: Manuel Pan Álvarez-Ossorio



## Agradecimientos

El poder culminar esta tesis doctoral es un regalo para mí. Después de todos estos años, de esta travesía que nunca acaba que es la educación, se cierra una etapa con la pongo el broche con este trabajo. Por eso, quiero agradecer a todos y cada uno de los que han dedicado su tiempo y cariño en mi formación.

La educación es un regalo.

Gracias a mis padres, **Julián y Olvido**, por motivar lo que soy hoy en día y por encender y avivar mis ganas de entender lo que nos rodea, a mi hermana, **Cristina**, por ser siempre mi más sincera fuente de información y a **Belén**, por estar a mi lado y por su apoyo incondicional durante todo este camino.

Este trabajo no hubiera sido posible sin la ayuda de mis directores, por eso quiero agradecer al **Dr. Manuel Anguita**, por ser un referente en la cardiología clínica para todos nosotros y al **Dr. Juan Carlos Castillo**, por su amistad y por enseñarme los pasos del cardiólogo que me gustaría ser. Al **Dr. José López Aguilera**, por aportarme la magnífica idea de este proyecto de investigación y ser un continuo apoyo durante estos años. Al ya **Dr. Rafael González**, por su constante y altruista ayuda, por ser ejemplo para los que vienen detrás. Al **Dr. Francisco Mazuelos**, por hacerme sentir que siempre hay una mano amiga durante toda la residencia. A todo el servicio de cardiología y en su nombre al **Dr. Manuel Pan**, mi tutor de tesis, por estos magníficos años en Córdoba.



<b>ÍNDICE .....</b>	<b>9-16</b>
Índice de figuras .....	13
Índice de tablas .....	15
<b>RESUMEN .....</b>	<b>17-21</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>24-61</b>
1.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA. ....	25
1.1.1 Definición.....	25
1.1.2 Prevalencia.....	27
1.1.3 Diagnóstico.....	29
1.1.4 Predictores pronósticos .....	35
1.1.5 Péptidos natriuréticos .....	38
1.1.6 Clasificación .....	42
1.2 DIABETES .....	43
1.2.1 Epidemiología de la diabetes.....	43
1.2.2 Diabetes e insuficiencia cardíaca .....	44
1.2.3 Impacto del tratamiento de la diabetes sobre la insuficiencia cardíaca.....	45
1.3 INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA... 49	
1.3.1 Generalidades .....	49
1.3.2 Evidencia de los inhibidores del cotransportador sodio- glucosa en la insuficiencia cardíaca .....	55
1.3.3 Canagliflozina en la insuficiencia cardíaca .....	58
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>63-67</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>69-81</b>
3.1 DISEÑO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	71
3.1.1 Criterios de inclusión y exclusión del estudio .....	71
3.1.1.1 Criterios de inclusión .....	72
3.1.1.2 Criterios de exclusión .....	73
3.1.2 Diseño de los grupos.....	74
3.2 PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS .....	75
3.2.1 Evaluación clínica.....	76

3.2.2 Pruebas de laboratorio .....	77
3.2.3 Ecocardiograma-Doppler.....	77
3.2.4 Electrocardiografía .....	78
3.2.5 Tratamiento médico.....	79
3.2.6 Recogida variables de los objetivos del estudio .....	79
3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	80
3.3.1 Análisis de datos basales de ambas cohortes.....	80
3.3.2 Análisis multivariante: análisis de supervivencia y regresión de Cox .....	80
3.3.3 Análisis mediante puntuación de propensiones.....	81
3.3.4 Análisis de los cambios en la concentración de péptidos natriuréticos .....	81
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>83-99</b>
4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASALES .....	85
4.1.1 Características de la población de estudio .....	85
4.1.2 Antecedentes personales y comorbilidades.....	85
4.1.3 Características del episodio de insuficiencia cardíaca.....	87
4.1.4 Tratamiento médico en ambos grupos .....	88
4.2 EVENTOS CLÍNICOS TRAS EL ALTA HOSPITALARIA.....	90
4.2.1 Predictores de reingresos por insuficiencia cardíaca.....	92
4.2.2 Análisis multivariante y mediante puntuación de propensiones .....	93
4.2.3 Reingresos por insuficiencia cardíaca tras el alta hospitalaria Curvas de supervivencia .....	95
4.2.4 Evento combinado mortalidad y reingresos por insuficiencia cardíaca tras el alta hospitalaria. Curvas de supervivencia .....	96
4.3 CAMBIO EN LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS DURANTE EL SEGUIMIENTO .....	97
4.4 CAMBIO EN LA HEMOGLOBINA GLICOSILADA.....	99
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>101-116</b>
5.1 PREDICTORES CLÍNICOS DE REINGRESOS POR INSUFICIENCIA CARDÍACA .....	107

5.2 EFECTO DE LA CANAGLIFLOZINA SOBRE REINGRESOS POR INSUFICIENCIA CARDÍACA Y MORTALIDAD CARDIOVASCULAR.....	111
5.3 EFECTO DE LA CANAGLIFLOZINA SOBRE LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS .....	115
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>117-120</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>121-141</b>



**ÍNDICE DE FIGURAS**

<b>Figura 1. Patogenia de la insuficiencia cardíaca .....</b>	<b>26</b>
<b>Figura 2. Prevalencia de la insuficiencia cardíaca en el mundo .....</b>	<b>28</b>
<b>Figura 3. Algoritmo diagnóstico inicial en pacientes con sospecha de insuficiencia cardíaca .....</b>	<b>30</b>
<b>Figura 4. Ejemplo de principales secuencias utilizadas en resonancia magnética cardiaca en un paciente con insuficiencia cardíaca y sospecha de miocardiopatía hipertrófica .....</b>	<b>33</b>
<b>Figura 5. Metabolismo del péptido natriurético tipo-B.....</b>	<b>39</b>
<b>Figura 6. Resultado del estudio PARADIGM-HF sobre el evento combinado muerte e ingresos por insuficiencia cardíaca (enalapril vs sacubitril/valsartán.....</b>	<b>41</b>
<b>Figura 7. Evidencia actual del efecto de los diferentes antidiabéticos sobre eventos en insuficiencia cardíaca .....</b>	<b>46</b>
<b>Figura 8. Principales mecanismos propuestos que explican el beneficio cardiovascular de los inhibidores SGLT2.....</b>	<b>55</b>
<b>Figura 9. Resultados sobre ingresos por insuficiencia cardíaca con el tratamiento con canagliflozina.....</b>	<b>60</b>
<b>Figura 10. Resultados reportados del único ensayo aleatorizado con canagliflozina en insuficiencia cardíaca crónica.....</b>	<b>61</b>
<b>Figura 11. Criterios de inclusión y exclusión del estudio.....</b>	<b>72</b>
<b>Figura 12. Diagrama de flujos de pacientes incluidos en el estudio .....</b>	<b>75</b>
<b>Figura 13. Electrocardiograma de superficie.....</b>	<b>78</b>
<b>Figura 14. Curvas de supervivencia para los reingresos por insuficiencia cardíaca de acuerdo con el tratamiento con canagliflozina .....</b>	<b>96</b>

**Figura 15. Curvas de supervivencia para el evento combinado de reingresos por insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular de acuerdo con el tratamiento con canagliflozina..... 97**

**Figura 16. Análisis de la concentración del NT-ProBNP durante el seguimiento ..... 98**

**Figura 17. Principales resultados del estudio SOLOIST-WHF ..... 106**

**Figura 18. Efecto de canagliflozina sobre eventos fatales y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca dependiendo del subtipo 110**

**Figura 19. Comparativa de los inhibidores iSGLT2 frente al resto de antidiabéticos orales en una cohorte de pacientes con diabetes mellitus tipo 2..... 114**

---

**ÍNDICE DE TABLAS**

<b>Tabla I. Principales síntomas y signos clínicos con mayor especificidad en pacientes con insuficiencia cardíaca .....</b>	<b>29</b>
<b>Tabla II. Principales predictores de reingresos a 30 días tras una hospitalización por insuficiencia cardíaca.....</b>	<b>37</b>
<b>Tabla III. Riesgo de insuficiencia cardíaca en los principales estudios cardiovasculares con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 .....</b>	<b>47</b>
<b>Tabla IV. Riesgo de insuficiencia cardíaca en los principales estudios cardiovasculares con agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 ..</b>	<b>48</b>
<b>Tabla V. Principales resultados de los grandes estudios de seguridad cardiovascular realizados con cada uno de los inhibidores SGLT2 .....</b>	<b>51</b>
<b>Tabla VI. Resultado de los ensayos clínicos con inhibidores SGLT2 en insuficiencia cardíaca crónica .....</b>	<b>57</b>
<b>Tabla VII. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio .....</b>	<b>87</b>
<b>Tabla VIII. Características basales del episodio de insuficiencia cardíaca.. ..</b>	<b>88</b>
<b>Tabla IX. Tratamiento médico en ambos grupos tras el alta hospitalaria</b>	<b>90</b>
<b>Tabla X. Eventos clínicos adversos durante el seguimiento.....</b>	<b>91</b>
<b>Tabla XI. Análisis univariante de los predictores clínicos para reingresos por insuficiencia cardíaca en el primer año.....</b>	<b>93</b>
<b>Tabla XII. Análisis univariante y multivariante de los predictores clínicos para reingresos por insuficiencia cardíaca en el primer año .....</b>	<b>94</b>
<b>Tabla XIII. Análisis mediante puntuación de propensiones para el efecto de la canagliflozina sobre los reingresos por insuficiencia cardíaca en el primer año.....</b>	<b>95</b>

**Tabla XIV. Medidas de los valores de NT-ProBNP durante el seguimiento**  
..... 98

**Tabla XV. Medidas de la hemoglobina glicosilada de acuerdo con el  
tratamiento con canagliflozina..... 99**

# RESUMEN



## RESUMEN

### Introducción

La insuficiencia cardíaca es uno de los mayores contribuidores a la comorbilidad y a la mortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos. La incidencia de insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes es más del doble comparado con aquellos sin diabetes. Además, varios estudios han reportado una prevalencia de diabetes en pacientes con insuficiencia cardíaca alrededor del 25-40% y se ha demostrado un importante factor pronóstico negativo. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), como la canagliflozina, han demostrado reducir el riesgo de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes en los grandes ensayos de seguridad cardiovascular. No obstante, el uso de estos fármacos tras un episodio de insuficiencia cardíaca aguda es incierto. La hipótesis del trabajo es que el uso de canagliflozina en pacientes diabéticos tras un episodio de insuficiencia cardíaca aguda reduce el número de reingresos por este motivo durante el seguimiento. El objetivo principal del estudio fue comparar la incidencia de reingresos en pacientes diabéticos a los que se le había añadido canagliflozina a su tratamiento basal tras una hospitalización por insuficiencia cardíaca y aquellos a los que no se trataba con ningún inhibidor SGLT2. También se analizaron otros parámetros como la concentración de péptidos natriuréticos durante el seguimiento y el objetivo combinado muerte cardiovascular y reingresos por insuficiencia cardíaca.

### Contenido de la investigación

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y analítico. Se incluyeron de manera consecutiva a todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, que ingresaban por insuficiencia cardíaca en el servicio de cardiología del Hospital Reina Sofía de Córdoba desde enero de 2017 hasta diciembre de 2019. Se conformaron dos grupos dependiendo de si se había añadido canagliflozina a su tratamiento al alta. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con enfermedad renal crónica con una tasa de filtrado glomerular  $\leq 45$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y aquellos pacientes a los que se le había añadido cualquier otro inhibidor SGLT2. El

objetivo principal del estudio fue analizar el efecto de la canagliflozina sobre la incidencia de reingresos por insuficiencia cardíaca, en el primer año y en el seguimiento final. También se analizaron otros objetivos secundarios como predictores clínicos de reingresos por insuficiencia cardíaca, objetivo combinado muerte cardiovascular y reingresos por insuficiencia cardíaca, cambios en los péptidos natriuréticos en ambos grupos a los 3 meses, 6 meses y al año, cambios en hemoglobina glicosilada (HbA1c) en el primer año e identificar factores adversos asociados a la toma de canagliflozina.

Se incluyeron un total de 102 pacientes, 57 pacientes en el grupo control y 45 pacientes en el grupo canagliflozina. La edad media de los pacientes en el grupo canagliflozina fue ligeramente inferior ( $69 \pm 10$  vs  $73 \pm 11$ :  $p = 0.04$ ) y el porcentaje de mujeres en este grupo fue también inferior (33,3% vs 52,6%:  $p=0,05$ ). Las comorbilidades en ambos grupos fueron similares, salvo un aumento en la incidencia de hospitalizaciones previas por insuficiencia cardíaca en el grupo control respecto al de canagliflozina (47,4% vs 33,3%:  $p=0,15$ ). 26 pacientes (57,8%) del grupo canagliflozina frente a 31 pacientes (54,4%) del grupo control fueron catalogados como insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. La media de la concentración de la porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT-ProBNP) al alta fue ligeramente superior en el grupo control que el grupo canagliflozina de forma no significativa.

Tras una mediana de 22 meses de seguimiento, el objetivo primario de reingresos por insuficiencia cardíaca en el primer año ocurrió en 10 pacientes (22%) del grupo canagliflozina y 29 pacientes (49,1%) en el grupo control (HR: 0.45; 95% IC: 0.21–0.96;  $p < 0.039$ ) y al final del seguimiento, 13 pacientes (28,9%) en el grupo canagliflozina y 32 pacientes (56,1%) en el grupo control (HR: 0.45; 95% IC: 0.23–0.93;  $p < 0.027$ ). El objetivo secundario de muerte cardiovascular y reingresos por insuficiencia cardíaca fue menor en el grupo canagliflozina (37,8%) que en el grupo control (70,2%) (HR: 0.51; 95% IC: 0.27–0.95;  $p < 0.035$ ). 9 pacientes (20%) en el grupo canagliflozina y 23 pacientes (40,4%) en el grupo control murieron por causa cardiovascular. No encontramos ningún evento adverso grave asociado a la toma de canagliflozina. 3 pacientes interrumpieron el tratamiento con canagliflozina durante el seguimiento, 2 de

ellos por hipotensión y otro paciente por criterio médico. En el análisis multivariante para posibles predictores de reingresos por insuficiencia cardíaca, los resultados fueron que la clase funcional NYHA (HR: 3.56; 95% IC: 1.55–8.14;  $p < 0.003$ ), ingreso previo por insuficiencia cardíaca (HR: 3.41; 95% IC: 1.65–7.02;  $p < 0.001$ ) y la concentración NT-ProBNP al alta (HR: 2.8; 95% IC: 1.07–7.36;  $p < 0.036$ ) se asociaron de forma independiente con los reingresos por insuficiencia cardíaca durante el primer año. El uso de canagliflozina se asoció como un factor protector (HR: 0.45; 95% IC: 0.21–0.96;  $p < 0.039$ ). En el análisis de las concentraciones de NT-ProBNP el tratamiento con canagliflozina se asoció de manera significativa a una reducción de los niveles durante el seguimiento. No existieron diferencias en los niveles de HbA1c en ambos grupos tras el primer año de tratamiento.

### **Conclusiones**

La incidencia de reingresos por insuficiencia cardíaca en una cohorte de pacientes diabéticos fue muy elevada. El uso de canagliflozina se asoció de forma significativa con una reducción de reingresos por insuficiencia cardíaca tanto en el primer año con al final de seguimiento. La concentración de NT-ProBNP se redujo de manera significativa en aquellos pacientes que tomaban canagliflozina.



# **1) INTRODUCCIÓN**



## 1.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA.

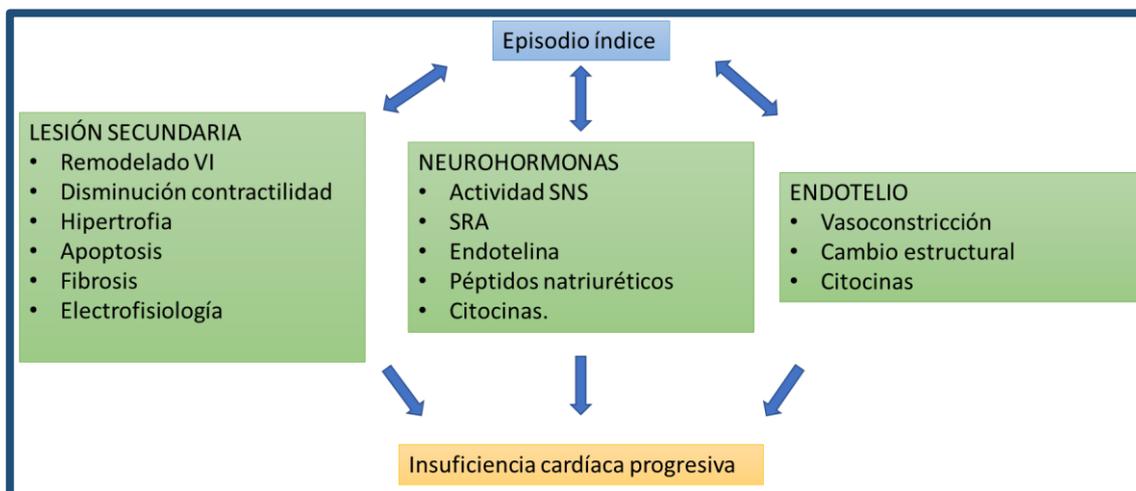
### 1.1.1 Definición.

La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico caracterizado por una serie de síntomas principales como la falta de aire, fatiga o hinchazón de tobillos y pueden estar acompañados por signos clínicos como ingurgitación yugular, estertores pulmonares o edemas en miembros inferiores. Este síndrome clínico se produce por alguna anormalidad, bien sea estructural o funcional, en el corazón que se traduce en un aumento de presiones de llenado o bien en una incapacidad del corazón para el correcto bombeo de sangre al resto de los tejidos, en el reposo o durante el ejercicio<sup>1</sup>.

A pesar de los intentos repetidos de descubrir un mecanismo fisiopatológico único que pueda explicar este síndrome, ningún paradigma conceptual por sí solo ha soportado el paso del tiempo. Inicialmente se intentó explicar como un modelo cardiorrenal, dónde la insuficiencia cardíaca se producía por una excesiva retención de sodio y agua, o también, por un modelo cardiocirculatorio, en el que el fallo primario era el corazón y se explicaba como un fallo primario de bombeo. Todo ello no consiguió explicar la implacable progresión de la enfermedad

La insuficiencia cardíaca puede verse en un principio como un acontecimiento índice que dañe el miocardio o haga que pierda su funcionalidad, y que progresivamente puede producir una cascada de trastornos que finalmente produzca el síndrome (**figura 1**). Este acontecimiento índice del que hablamos puede tener un inicio súbito como en el síndrome coronario agudo; puede iniciarse por un proceso crónico como en la sobrecarga de volumen o presión; o incluso puede corresponderse a enfermedades hereditarias. En todos ellos, lo que tienen en común es que de una u otra manera se pierde cierta capacidad de bombeo del corazón.

Cabe destacar, que la mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos o con muy pocos síntomas después del inicio de la disfunción y sólo desarrollarán síntomas un tiempo después. No están del todo claras las razones de este periodo ventana hasta el inicio de síntomas. Una de las posibles explicaciones, es que se activan varios mecanismos compensadores en el contexto de la lesión cardíaca o la reducción del gasto cardíaco que parecen modular la función del ventrículo izquierdo dentro de unos límites fisiológicos/homeostáticos, de forma que el paciente va a ver muy poco mermada su capacidad funcional. El paso del tiempo y la activación mantenida del sistema neurohormonal y citoquímico lleva a una serie de cambios en el órgano diana que en conjunto llamamos remodelado del ventrículo izquierdo, y que llevarán a la insuficiencia cardíaca sintomática<sup>2</sup>.



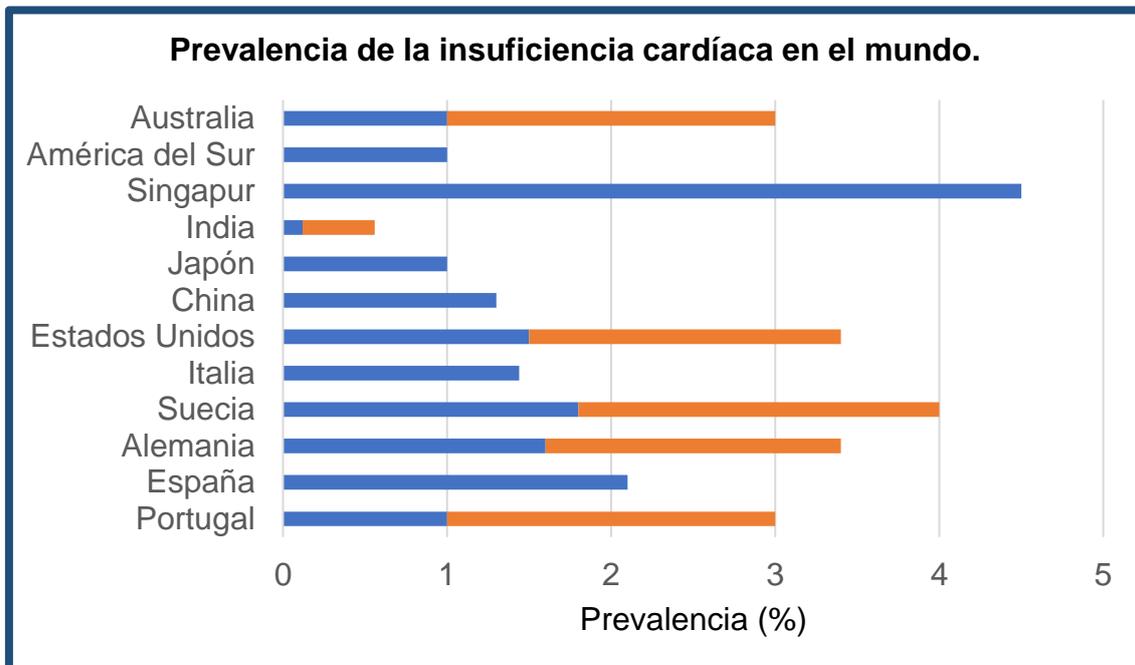
**Figura 1: Patogénesis de la insuficiencia cardíaca.** Tras un episodio índice y una reducción de la capacidad de bombeo del corazón se produce la activación de una serie de mecanismo compensadores como el sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y los sistemas citocínicos. A corto plazo, es capaz de mantener unos límites homeostáticos normales por lo que el paciente permanece sin síntomas. Con el paso del tiempo, la activación mantenida conduce a una serie de lesiones secundarias que como resultado conducirá a un remodelado del ventrículo izquierdo y a la insuficiencia cardíaca descompensada y sintomática. SNS=sistema-angiotensina-aldosterona; SNS=sistema nervioso simpático; VI=ventrículo izquierdo. Imagen modificada *Braunwald's heart disease* <sup>2</sup>.

### 1.1.2 Prevalencia.

La insuficiencia cardíaca ha sido definida como una pandemia a nivel mundial, ya que afecta a unos 26 millones de personas en todo el mundo<sup>3</sup>. En 2012 se estimó que se destinaron unos 31 mil millones de dólares al gasto sanitario derivado de las consecuencias de la insuficiencia cardíaca en la población de Estados Unidos<sup>4</sup>. Además, las estimaciones para el futuro en los países desarrollados son muy desalentadoras<sup>5</sup>.

La **figura 2** recoge la prevalencia reportada según las diferentes zonas en el mundo. Actualmente unos 5,7 millones de personas en Estados Unidos padecen de insuficiencia cardíaca. Las estimaciones para el 2030 son que la prevalencia suba alrededor del 46%, alcanzando unos 8 millones de personas<sup>4</sup>. En Europa, hace dos décadas el estudio **EPICA**<sup>6</sup> en Portugal, objetivó una prevalencia según rango de edades de 1.36% en el grupo de 25–49 años, 2.93%, en el grupo de 50–59 años, 7.63 % en el grupo de 60–69 años, 12.67% en el grupo 70–79 años, y 16.14% en los pacientes de >80 years. De igual manera, en España, trabajos como el de *Gomez-Soto et al.*<sup>7</sup> demostró que la incidencia creció de 895 por cada 100.000 habitantes en 2000 a 2.126 por cada 100.habitantes en 2007. Este estudio además demostró una mayor prevalencia en hombres que en mujeres, en individuos más añosos y también de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, sin embargo, este último fue más prevalente en mujeres que en hombres. En Alemania en 2006 la prevalencia fue del 1,6% en mujeres y 1,8% en hombres<sup>8</sup>. En Suecia en 2010 reportó unos datos muy parecidos con una tasa de prevalencia cruda de 1,8%, muy similar en hombres y mujeres<sup>9</sup>. Igualmente, en Italia, se objetivó una prevalencia de 1,44% de toda la población, con un aumento muy significativo en la población añosa<sup>10</sup>. En Asia también es considerado un problema de salud de primer orden, siendo la prevalencia incluso mayor que en países de Europa y Estados Unidos<sup>11</sup>. Actualmente, en China, se estima que unos 4.2 millones de personas padecen insuficiencia cardíaca, con una prevalencia calculada de alrededor de 1,3% de toda la población<sup>12</sup>. En Japón los datos son muy similares<sup>13</sup>. Sin embargo, en

India se ha observado una prevalencia bastante menor, alrededor de 0.12-0.44% de la población, datos que probablemente estarán infraestimados<sup>14</sup>. La prevalencia en Australia también ronda del 1-2%, similar al resto de los países desarrollados<sup>15</sup>. Por último, los datos reportados en un solo estudio de América del Sur objetivaron una incidencia de 199 por cada 100.000 habitantes<sup>16</sup>.



**Figura 2: Prevalencia de la insuficiencia cardíaca en el mundo** [figura modificada Savarese, G et al<sup>6</sup>].

Paradójicamente, el aumento de prevalencia en los últimos años de la insuficiencia cardíaca no siempre tiene por qué estar ligado a un aumento de la incidencia, ya que en varios estudios parece estable, incluso decreciendo. El envejecimiento de la población asociado a una mejora en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (partidariamente con fracción de eyección deprimida) y en el diagnóstico pueden explicar estos resultados<sup>17,18</sup>.

Con todos estos datos, parece evidente que la insuficiencia cardíaca es un problema de salud de primera línea en prácticamente toda la población del mundo, por lo que se debe potenciar la línea investigadora y aumentar los recursos por parte de los sistemas sanitarios para paliar los efectos de este síndrome en la población.

### 1.1.3 Diagnóstico.

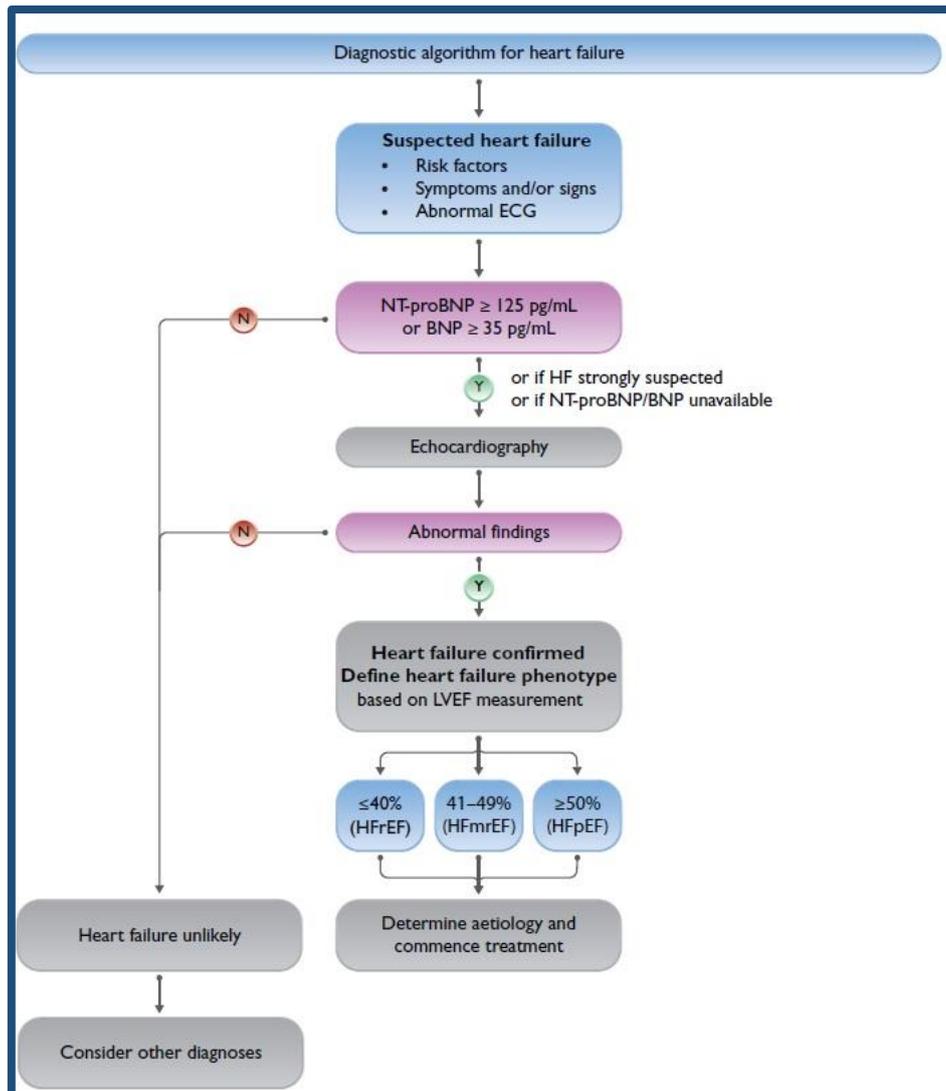
El diagnóstico de la insuficiencia se basa principalmente en la presencia de síntomas típicos (**tabla I**) como la falta de aire, fatiga en reposo o durante el ejercicio o la hinchazón de los tobillos junto con la evidencia con alguna anomalía en la estructura del corazón. De forma, que por sí solos los síntomas y signos de insuficiencia cardíaca no pueden llevar al diagnóstico del síndrome<sup>19,20</sup>. En la **figura 3** se recoge el algoritmo diagnóstico inicial para pacientes con sospecha de insuficiencia cardíaca, según las últimas guías de la *Sociedad Europea de Cardiología*<sup>1</sup>. La presencia de otras comorbilidades como historia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, consumo de alcohol o historia familiar, entre muchas otras, aumenta considerablemente la probabilidad del diagnóstico.

**Tabla I**

**Principales síntomas y signos clínicos con mayor especificidad en pacientes con insuficiencia cardíaca.**

Síntomas típicos	Signos más específicos
Disnea	Elevación presión venosa yugular
Ortopnea	Reflujo hepatoyugular
Disnea paroxística nocturna	Tercer ruido (ritmo galope)
Intolerancia al ejercicio	Impulso apical lateralizado
Hinchazón de tobillos	

*Tomado de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>1</sup>.*



**Figura 3: Algoritmo diagnóstico inicial en pacientes con sospecha de insuficiencia cardíaca.** Tomado de las guías de la *Sociedad Europea de Cardiología* <sup>1</sup>; BNP: B-type natriuretic peptide. ECG: electrocardiogram; HFmrEF: heart failure with mildly reduced ejection fraction. HFpEF: heart failure with preserved ejection fraction. HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction. LVEF: left ventricular ejection fraction. NT-proBNP: N-terminal pro-B type natriuretic peptide.

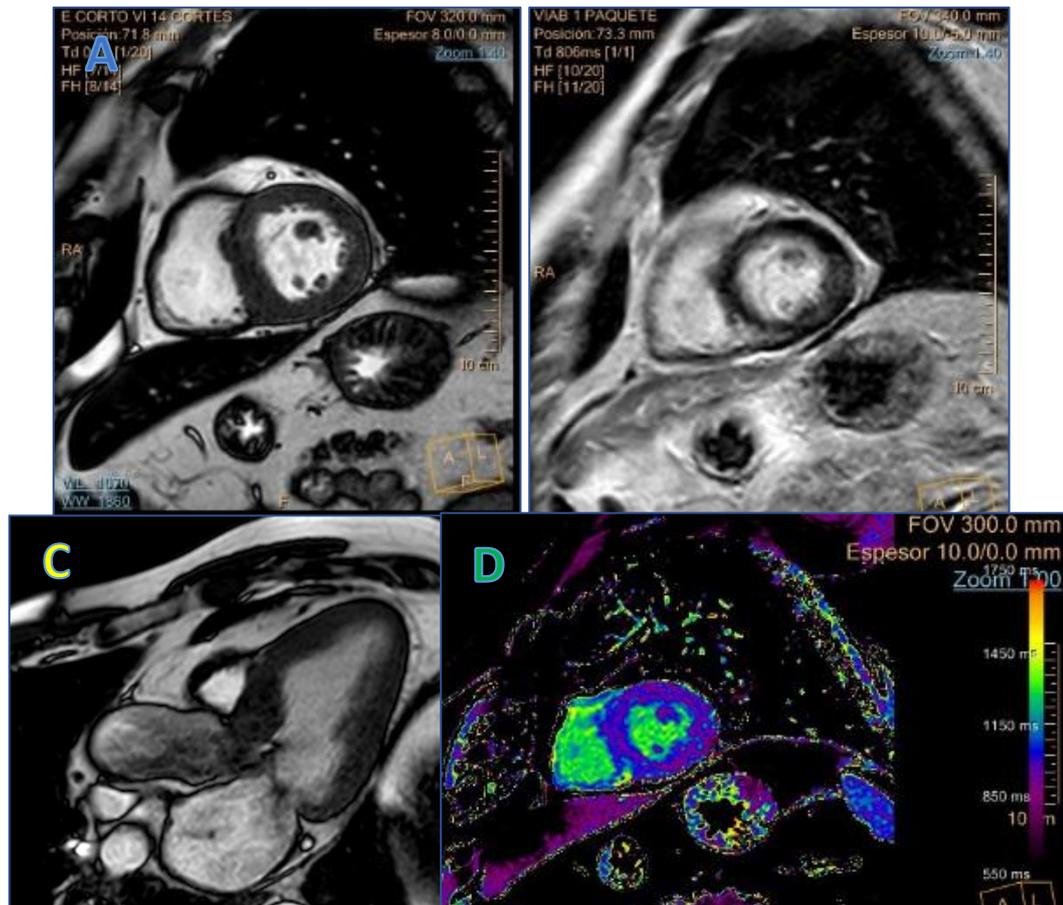
Se debe considerar la realización de las siguientes pruebas diagnósticas en todos los pacientes con sospecha de insuficiencia cardíaca:

- Electrocardiograma: fundamental ECG de 12 derivaciones para la valoración diagnóstica inicial. Un ECG completamente normal hace muy improbable el diagnóstico de insuficiencia cardíaca<sup>21</sup>. El ECG puede revelar anomalías como la fibrilación auricular, ondas Q patológicas, criterios de hipertrofia ventricular izquierda o aumento de la duración del complejo QRS que aumentan la probabilidad del diagnóstico y pueden basar estrategias terapéuticas dirigidas.
- Medición de los péptidos natriuréticos: posee un alto valor predictivo negativo y son predictores pronósticos. Una concentración de péptido natriurético tipo-B menor (BNP) a 35 pg/mL o una concentración de la porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT-ProBNP) menor a 125 pg/mL descartan casi por completo el diagnóstico<sup>22,23</sup>.
- Pruebas de laboratorio: se considera oportuno realizar análisis básicos bioquímicos para examinar función renal, tiroidea, hepática, estado inflamatorio...y hemograma para diferenciarlo y realizar diagnóstico concomitante con otras patologías y para guiar la terapia.
- Ecocardiograma: es la prueba diagnóstica fundamental para el diagnóstico definitivo de la insuficiencia cardíaca. Nos ayuda para determinar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y nos da información de la presencia de hipertrofia ventricular izquierda, valvulopatías, anomalías regionales en el movimiento de las paredes ventriculares, función del ventrículo derecho, presencia de hipertensión pulmonar y evaluación de la función diastólica<sup>24,25</sup>.
- Radiografía de tórax: evaluar otras posibles causas que justifiquen los síntomas como las enfermedades pulmonares. La presencia de cardiomegalia o congestión pulmonar apoyan el diagnóstico de insuficiencia cardíaca.

Una vez abordado el diagnóstico inicial y confirmado el diagnóstico es importante valorar la etiología de la insuficiencia cardíaca y las posibles causas de descompensación. La enfermedad coronaria y la hipertensión arterial son las causas más frecuentes en los países desarrollados<sup>26</sup>. Para llegar a este diagnóstico se debe considerar la realización de otras pruebas diagnósticas, a parte de las ya mencionadas anteriormente:

- Ecocardiograma de estrés con esfuerzo o farmacológico: muy útil para pacientes en los que se sospeche enfermedad coronaria asociada. Además, nos puede ayudar a desenmascarar alteraciones que no se visualizan en condiciones de reposo como valvulopatías, obstrucción del tracto de salida...<sup>27</sup>.
- Resonancia magnética de corazón (**figura 4**): cada vez más utilizada en la práctica clínica habitual debido a la información complementaria que nos aporta en relación con el ecocardiograma. Las características morfológicas y funcionales, la distribución del realce tardío con gadolinio, el T1 mapping o el volumen extracelular en la resonancia magnética cardíaca se han demostrado muy útiles a la hora del diagnóstico diferencial de entidades como la cardiopatía isquémica, enfermedades infiltrativas e inflamatorias y la miocardiopatía arritmogénica entre otras<sup>28</sup>. De ahí, su papel cada vez más esencial para el cardiólogo clínico.
- Angiografía coronaria por tomografía computarizada: principalmente útil en pacientes con riesgo bajo-intermedio de enfermedad coronaria y poder excluir el diagnóstico. Así como, para valorar la anatomía coronaria en pacientes con sospecha de isquemia en pruebas diagnósticas de estrés.
- La tomografía computarizada por emisión de fotón único: muy útil para valorar isquemia inducible, viabilidad, inflamación e infiltración<sup>29</sup>.
- Angiografía coronaria: se debe considerar en pacientes con angina a pesar de tratamiento médico y aquellos potencialmente elegibles para revascularización coronaria<sup>30</sup>.

- Cateterismo cardíaco derecho: utilizado para el diagnóstico de varias patologías como pericarditis constrictiva y restrictiva, cardiopatías congénitas e hipertensión pulmonar. También para la valoración previo al trasplante cardíaco<sup>1</sup>.



**Figura 4. (A-D). Ejemplo de principales secuencias utilizadas en resonancia magnética cardíaca en un paciente con insuficiencia cardíaca y sospecha de miocardiopatía hipertrófica (A) Secuencia b-SSFP eje corto a nivel medioventricular, dónde se objetiva hipertrofia de predominio septal del ventrículo izquierdo. (B) Secuencias de realce tardío con gadolinio, señal hiperintensa subepicárdica inferoseptal. (C). Secuencia b-SSFP 3 cámaras, se observa obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo y movimiento anterior septal mitral. (4) Técnica de mapeo T1.**

#### 1.1.4 Predictores pronósticos.

En las últimas décadas se ha producido una mejora en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca muy destacada con la aparición de varios grupos farmacológicos que mejoran el pronóstico a largo plazo de estos pacientes. Sin embargo, la tasa de reingresos tras una hospitalización por insuficiencia cardíaca sigue siendo muy elevada, hasta el 50% de los pacientes vuelven a hacerlo en un plazo de seis meses y alrededor del 24% lo hacen antes de un mes. Además, pese a que recientes estudios han objetivado una estabilización en la incidencia de insuficiencia cardíaca en los últimos años, los ingresos y la mortalidad por esta causan no paran de crecer. Por estos motivos y con estos preocupantes datos los sistemas de salud de muchos los países se han volcado en la aplicación de medidas sociosanitarias como la creación de unidades de insuficiencia cardíaca para el mejorar el control de esta enfermedad<sup>31</sup>.

Numerosos estudios han examinado los posibles predictores de rehospitalización y mortalidad en la insuficiencia cardíaca (**tabla II**)<sup>32</sup>:

- Ingresos previos por insuficiencia cardíaca: el número de hospitalizaciones previas por insuficiencia cardíaca es un predictor muy potente de mortalidad. En un estudio que evaluó la supervivencia a largo plazo de pacientes tras un primer ingreso, objetivó una media de supervivencia de 2,4 años tras el primer ingreso, 1,4 años tras el segundo, 1 año tras el tercero y 0,6 años tras el cuarto<sup>33</sup>.
- Características demográficas:
  - Edad: no se considera un factor predictor por lo datos reportados en la mayoría de los estudios.
  - Sexo: algunos estudios han reportado diferencias entre mortalidad en ambos sexos, pero la mayoría se corresponden a diferencias en las características basales de los pacientes de cada grupo.
  
- Factores socioeconómicos:

- Estatus socioeconómico: como muchas otras patologías, un nivel socioeconómico bajo es un predictor de riesgo de reingresos. De igual forma, se asocia con una menor adherencia al tratamiento que a su vez empeora el pronóstico<sup>34</sup>.
- Raza: en estudios observacionales estadounidenses, se ha observado un mayor riesgo de reingresos en pacientes negros e hispanos con un mayor riesgo de otras comorbilidades como la diabetes, hipertensión y una menor fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
- Soporte social y alfabetización: se han demostrado predictores de mortalidad, pero no de reingresos.
- Factores clínicos:
  - Biomarcadores: varios biomarcadores se han demostrado útiles a la hora de predecir reingresos por insuficiencia cardíaca, incluidos péptido natriurético tipo-B, porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B, troponina cardíaca, galectina-3, antígeno del cáncer 125 entre otros<sup>35</sup>.
  - Estado nutricional: la malnutrición es muy frecuente en estos pacientes y se considera un predictor de reingresos. Sin embargo, en la práctica clínica habitual no se suele realizar una evaluación nutricional de forma rutinaria.
  - Diabetes: está presente entre el 39% y 42% de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Los pacientes con diabetes presentan un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca y también un mayor riesgo de mortalidad y reingresos por esta causa.
  - Insuficiencia renal: al igual que la diabetes, es un factor determinante para la aparición de insuficiencia cardíaca y también predictor de mortalidad y reingresos. Los mecanismos involucrados en pacientes con enfermedad renal crónica son varios, como la sobrecarga hídrica, disfunción endotelial, anemia, aumento de la inflamación y el estrés oxidativo y alteraciones en el metabolismo<sup>36</sup>.
  - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: factor de riesgo importante tanto para el desarrollo de insuficiencia cardíaca como

de eventos adversos. Cabe destacar, que estos pacientes reciben significativamente con menos frecuencia betabloqueantes y a una dosis mayor.

- Anemia: tanto la anemia como el déficit de hierro son muy prevalente en pacientes con insuficiencia cardíaca. Aun así, los datos publicados referentes a su papel pronóstico son contradictorios. Alcanzar una dosis óptima de hemoglobina no se ha traducido en una disminución de la mortalidad. Estudios como el **FAIR-HF**<sup>37</sup> y el **CONFIRM-HF**<sup>38</sup> demostraron un beneficio del tratamiento con hierro intravenoso con una mejoría en la clase y capacidad funcional.

Tabla II

**Principales predictores de reingresos a 30 días tras una hospitalización por insuficiencia cardíaca.**

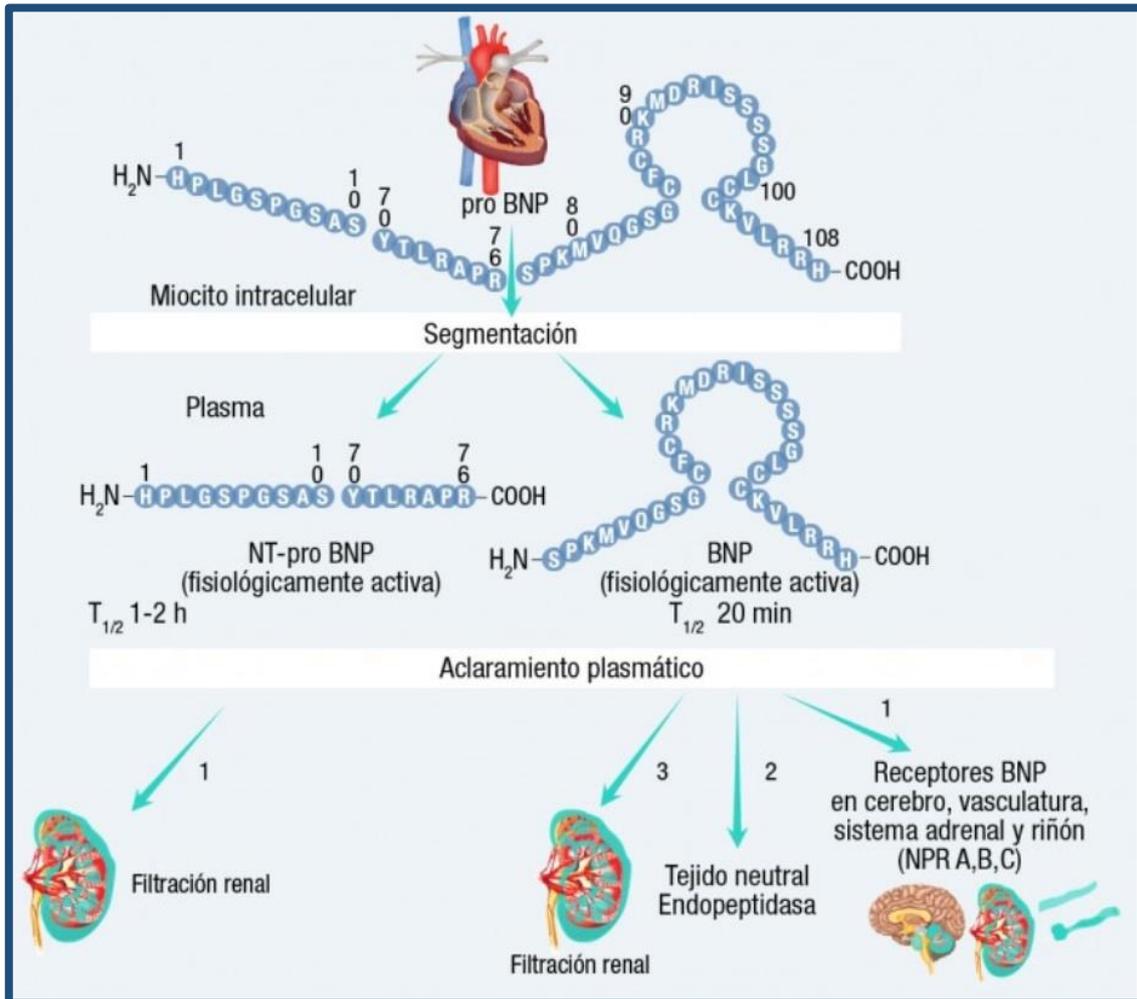
<b>Factores socioeconómicos</b>
Media ingresos vecindario
Raza
Método pago sanitario
<b>Comorbilidades</b>
Enfermedades cardiovasculares (valvulopatías, arritmias, aterosclerosis)
Diabetes mellitus
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Enfermedad renal crónica
Depresión
Estado nutricional
<b>Parámetros laboratorio</b>
N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B
<b>Exploración física</b>
Presión arterial sistólica
<b>Datos al ingreso hospitalario</b>
Atención tras el alta hospitalaria
Tiempo de ingreso hospitalario
<b>Clasificaciones</b>
New York Heart Association class
Charlson Comorbidity Index

*Tabla modificada Su A, et al<sup>32</sup>.*

### 1.1.5 Péptidos natriuréticos.

El descubrimiento de los péptidos natriuréticos y en general, la función hormonal del sistema cardiocirculatorio ha sido una de las principales dianas en el estudio moderno cardiovascular y una de las que más proyección de futuro sustenta. La existencia de sustancias natriuréticas fue postulada por primera vez por Harthshorne en 1847. No fue hasta 1961, cuando De Wardener y Knock cuando demostraron que, al añadir una pequeña de cantidad de plasma de un animal con hipervolemia en otro animal, provocaba un aumento de la natriuresis<sup>39</sup>. Fue en este momento, cuando se formuló la hipótesis de que pudiera existir un factor hormonal a parte del filtrado glomerular y la aldosterona que pudiera regular la excreción fraccional de sodio. Finalmente, en 1984, fue identificado y secuenciado el péptido natriurético tipo-A<sup>40</sup>. Posteriormente, *Sudoh et al.* describieron el péptido natriurético tipo-B<sup>41</sup>.

La familia de los péptidos natriuréticos está formada por 3 familias bien diferenciadas: péptido natriurético tipo-A, tipo-B y tipo-C. Todos ellos juegan un papel fundamental en el equilibrio hidroelectrolítico y la hemostasia del organismo. El péptido tipo-A es segregado por las aurículas, mientras que el péptido tipo-B es producido predominantemente por los ventrículos en respuesta a una sobrecarga volumétrica y por estrés miocárdico. La producción del guanosinmonofosfato cíclico (GMPc) intracelular media los efectos fisiológicos de estas hormonas, como el incremento del filtrado glomerular, de la excreción de sodio, de la vasodilatación periférica y la atenuación de los sistemas renina-angiotensina aldosterona, adrenérgico y endotelinérgico. La **figura 5** muestra de forma esquemática el metabolismo del péptido natriurético tipo-B.



**Figura 5: Metabolismo del péptido natriurético tipo-B.** Los péptidos natriuréticos tipo B se sintetizan inicialmente como pre-pro-péptidos de 134 aminoácidos, que se rompen en proBNP-108, la molécula precursora que se almacena en los gránulos secretores de los miocitos. Tras su liberación, proBNP-108 se divide por efecto de la proteasa furina en el fragmento N-terminal (NTproBNP) (péptido de 76 aminoácidos) y BNP (molécula biológicamente activa). En humanos, BNP y NTproBNP se encuentran fundamentalmente en el miocardio ventricular izquierdo, pero también son detectables en el tejido auricular y ventricular derecho. Como molécula biológicamente activa, BNP se elimina de la circulación mediante receptores específicos y también se degrada en sangre periférica por endopeptidasas neutras<sup>42</sup>.

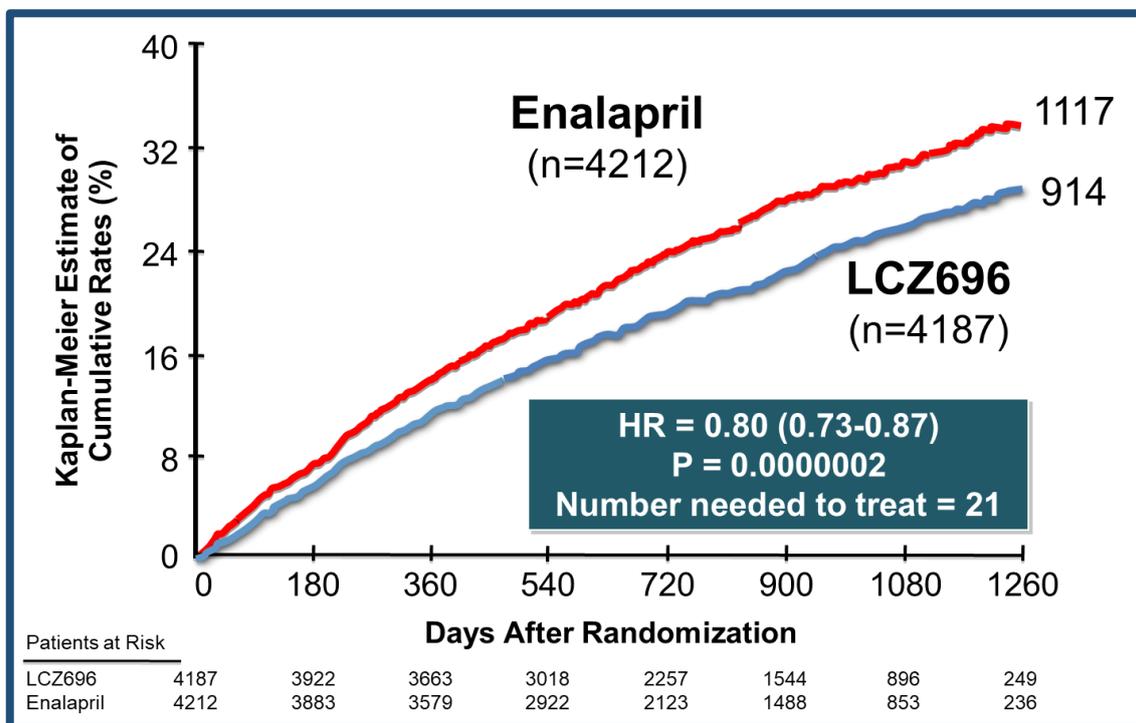
Debido a sus características farmacocinéticas, el péptido natriurético tipo-B, la porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B y A son los considerados más útiles como biomarcadores en enfermedades cardiovasculares y las guías canadienses y europeas recomiendan su uso para el screening y seguimiento de pacientes con insuficiencia cardíaca.

La progresión de la insuficiencia cardíaca aumenta, por regla general, los niveles de péptidos natriuréticos. Presumiblemente, ese incremento sea una respuesta para balancear el aumento de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático<sup>43</sup>. De esta forma, se objetivan niveles de péptidos en pacientes con insuficiencia cardíaca más avanzada y esto tiene un valor pronóstico importante.

El valor de los péptidos natriuréticos es un marcador de mal pronóstico a largo plazo tanto en insuficiencia cardíaca aguda como crónica y tanto en pacientes con fracción de eyección reducida y preservada<sup>44</sup>. Un nivel alto de porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B al ingreso hospitalario y la falta de regresión de este, se ha demostrado un factor de riesgo de nuevos reingresos. Así mismo, los niveles elevados de péptidos en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica nos pronostican una mayor evolución hacia estadios más avanzados de la enfermedad y un mayor riesgo de forma independiente de eventos adversos.

Numerosas estrategias terapéuticas se han centrado en las características biológicas de los péptidos natriuréticos. Las primeras moléculas sintetizadas fueron formas sintéticas del péptido natriurético tipo-A (anaritide y carperitide) y del tipo-B (nesiritide). En un principio, presentaron resultados positivos, pero no encontraron evidencia suficiente que avale su uso en la práctica clínica. La inhibición de la degradación de los péptidos ha sido también una diana terapéutica en los últimos años, centrándose en la inhibición de la neprilisina. Las primeras moléculas, candoxatril y omapatrilat, este último un fármaco combinado con un inhibidor de la neprilisina y un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), resultaron en una falta de eficacia en estos pacientes<sup>39</sup>. No fue hasta la llegada de la molécula LCZ696, un compuesto por

un inhibidor de la neprilisina y un antagonista del receptor de la angiotensina (ARII) (valsartán), cuando definitivamente se consolidó su uso en insuficiencia cardíaca. Este fármaco demostró una reducción del riesgo relativo (**figura 6**) del 20% del combinado de muerte e ingresos por insuficiencia cardíaca en comparación con enalapril en pacientes con fracción de eyección deprimida e insuficiencia cardíaca crónica<sup>45</sup>. A partir de aquí, numerosos estudios han probado en gran valor y beneficio del uso sacubitril/valsartán en varios escenarios clínicos diferentes.



**Figura 6. Resultado del estudio PARADIGM-HF sobre el evento combinado muerte e ingresos por insuficiencia cardíaca (enalapril vs sacubitril/valsartán)<sup>45</sup>.**

### 1.1.6 Clasificación.

Clásicamente, la insuficiencia cardíaca se ha clasificado fundamentándose en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Esta división no ha sido de forma aleatoria, si no que se ha utilizado por la capacidad pronóstica de la función ventricular. De esta forma, los estudios clínicos aleatorizados se han desarrollado en este contexto para seleccionar a aquellos pacientes con peor evolución clínica y que, por lo tanto, se puede beneficiar más del tratamiento. Estos estudios, generalmente, han demostrado mejores resultados en pacientes con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor o igual del 40%.

Las últimas guías de la *Sociedad Europea de Cardiología*<sup>1</sup> de 2021 aconsejan una nueva clasificación y terminología de la insuficiencia cardíaca:

- Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida: definida como signos y síntomas compatibles y una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\leq 40\%$ .
- Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ligeramente deprimida: definida como signos y síntomas compatibles y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo entre el 41% y el 49%. Este nuevo grupo de pacientes se ha reclasificado debido a los resultados de análisis retrospectivos realizados en los ensayos clínicos en pacientes con función ventricular preservada. Estos resultados nos sugieren, que los pacientes con este rango de fracción de eyección se podrían beneficiar de las terapias clásicas de tratamiento dirigida para los pacientes con disfunción ventricular significativa (bloqueo neurohormonal).
- Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada: definida como signos y síntomas compatibles, una fracción de eyección mayor del 50%, anomalías estructurales del corazón compatibles con el proceso y/o elevación de péptidos natriuréticos.

## **1.2 DIABETES MELLITUS.**

### **1.2.1 Epidemiología de la diabetes.**

La diabetes mellitus se ha convertido en una de las enfermedades más prevalente y demandante de recursos sanitarios en las últimas décadas, y en el momento actual es la séptima causa de muerte en Estados Unidos al igual que en el resto del mundo. Se estiman unos 5,2 millones de muertes atribuidas a diabetes globalmente y una ratio de mortalidad de 82,4 por cada 100.000 habitantes. En 2015, en Estados Unidos, murieron un total de 252.806 a causa de la diabetes. A parte de las complicaciones microvasculares como la nefropatía, retinopatía o neuropatía; los enfermos diabéticos tienen mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y éstas son la causa más frecuente de mortalidad en estos pacientes. Entre estas complicaciones se encuentra la enfermedad arterial coronaria, la enfermedad vascular periférica y carotídea, que también se hacen prevalentes según la duración de la diabetes<sup>46</sup>.

La diabetes mellitus tipo 2 es una combinación de factores genéticos y factores metabólicos. Existen factores predisponentes no modificables como la etnia, la historia familiar, la edad avanzada o la diabetes gestacional; y otros modificables como la obesidad, dieta no cardiosaludable, ejercicio físico o el tabaco. Todos ellos contribuyen a la aparición de la diabetes.

La obesidad es uno de los factores modificables que más se atribuye la aparición de diabetes. La fisiopatología se caracteriza por una resistencia a la insulina que aumenta los niveles de glucosa plasmática producida por los adipocitos. Además, la obesidad causa un incremento de leptina y marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva, que empeoran la función vascular e incrementa el riesgo de infarto de miocardio<sup>47</sup>. Comparado con adultos con normopeso, aquellos con un índice de masa corporal superior a 40 tienen un aumento de probabilidad de 7.37 (95% CI 6.39– 8.5) para el desarrollo de diabetes, un 6.39 OR 5.67–7.16) para hipertensión, y 1.88 (95% CI 1.67–2.13) para hipercolesterolemia<sup>48</sup>.

### 1.2.2 Diabetes e insuficiencia cardíaca.

La diabetes mellitus tipo 2 y la insuficiencia cardíaca son dos entidades que coexisten en un porcentaje muy alto y tienen un impacto clínico y pronóstico importante. La presencia de diabetes empeora el pronóstico, aumenta la mortalidad cardiovascular y el riesgo de rehospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y empeora la clase funcional tanto en pacientes con fracción de eyección reducida como conservada, comparado con aquellos sin diabetes. En contraposición, la presencia de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida empeora el pronóstico a largo plazo en pacientes con diabetes. Entre las causas que aumentan la probabilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca en pacientes diabéticos se encuentra la enfermedad coronaria, la hipertensión arterial y un efecto nocivo directo de los niveles altos de glucosa sobre el miocardio, lo que comúnmente se ha denominado miocardiopatía diabética. No existe una definición actual y clara sobre esta entidad, básicamente se define como una disfunción miocárdica que ocurre en pacientes diabéticos y sin otra patología cardiovascular asociada que pueda explicar la enfermedad<sup>49</sup>.

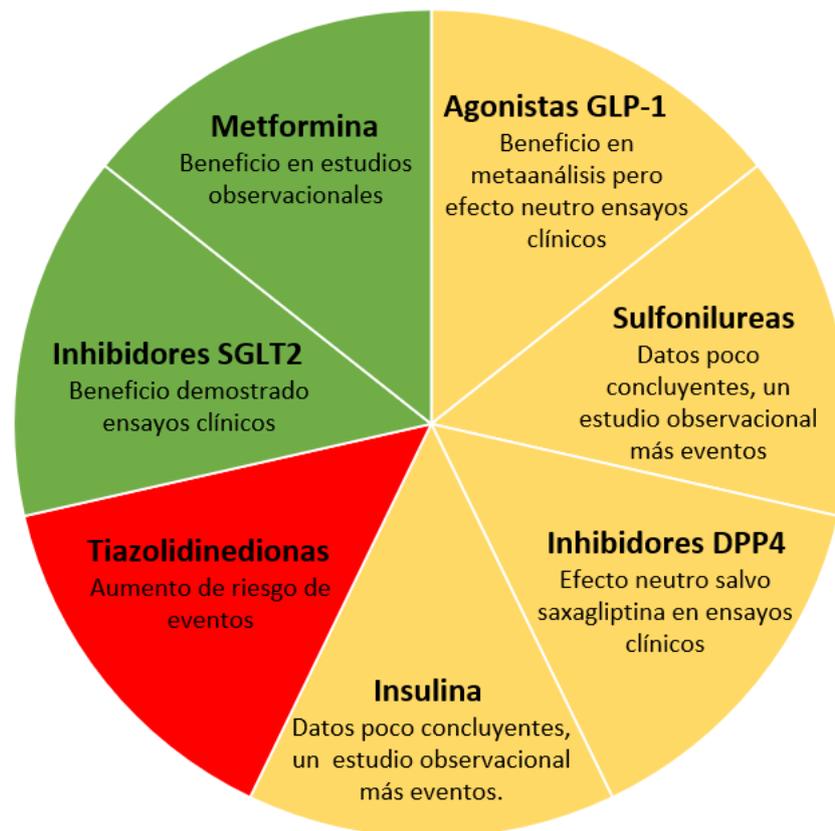
La prevalencia de insuficiencia cardíaca en pacientes diabéticos varía según los estudios publicados. En el estudio **REYKJAVIK**<sup>50</sup>, la prevalencia fue del 12%, siendo más prevalente en pacientes mayores de 70 años (16%). En otro estudio llamado Kaiser Permanente<sup>51</sup>, la prevalencia se triplicaba en pacientes diabéticos comparados con los no diabéticos. En los diferentes ensayos clínicos que incluía pacientes diabéticos, se ha reportado una prevalencia entre el 10% y el 30%<sup>49</sup>.

Por otro lado, la incidencia de nuevo diagnóstico de diabetes en pacientes con insuficiencia cardíaca también es significativamente más alto que en la población general. En el estudio Kaiser Permanente anteriormente citado, la incidencia fue de 13.6/1000 vs. 9.2/1000, respectivamente en un período de seguimiento de 5 años<sup>51</sup>. Similar incidencia se ha demostrado en otros ensayos clínicos, como el estudio **CHARM program**<sup>52</sup>, dónde un 7,8% de los pacientes desarrollaron diabetes en un seguimiento de 2,8 años. Hay que destacar que en

varios estudios han reportado una disminución de nuevos diagnósticos de diabetes en pacientes tratados con IECAs. Un subanálisis del estudio **SOLVD**, que aleatorizaba a pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida a tomar enalapril versus placebo, se observó una incidencia del 6% versus 22%, respectivamente<sup>53</sup>. Igualmente, la severidad de los síntomas de la insuficiencia cardíaca (clase NYHA) aumenta el riesgo de desarrollar diabetes<sup>54</sup>.

### **1.2.3 Impacto del tratamiento de la diabetes en la insuficiencia cardíaca.**

Desde hace más de una década y tras la aparición de varios ensayos clínicos con antidiabéticos, existe una preocupación sobre la posibilidad de que los agentes antidiabéticos puede aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca. En la **figura 7** se sintetiza el efecto de los principales antidiabéticos sobre la insuficiencia cardíaca:



**Figura 7. Evidencia actual del efecto de los diferentes antidiabéticos sobre eventos en insuficiencia cardíaca.**

- Tiazolidinedionas: los estudios **RECORD** y **PROactive**, los pacientes fueron aleatorizados a la toma de rosiglitazona y pioglitazona, respectivamente, y se objetivó un aumento de eventos de insuficiencia cardíaca en comparación con aquellos pacientes tratados con placebo<sup>55,56</sup>.
- Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4): en el estudio **SAVOR-TIMI 53**, la saxagliptina aumentaba de forma significativa el riesgo de insuficiencia cardíaca<sup>57</sup>. Sin embargo, no todos los inhibidores de la DPP4 mostraron resultados similares, por ejemplo, los ensayos clínicos con linagliptina, sitagliptina y alogliptina no mostraron un aumento significativo de eventos en insuficiencia cardíaca<sup>58-60</sup> (**tabla III**).

Tabla III

**Riesgo de insuficiencia cardíaca en los principales estudios cardiovasculares con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.**

Estudio	Fármaco	N	Media seguimiento (años)	Riesgo de hospitalización por IC HR(95%IC)
SAVOR-TIMI 53	Saxagliptina	16.492	2,1	1.27 (1.07–1.51)
EXAMINE	Alogliptina	5380	1,5	1.07 (0.79–1.46)
TECOS	Sitagliptina	14.671	3	1.00 (0.83–1.20)
CARMELINA	Linagliptina	6.991	2,2	0.90 (0.74–1.08)
CAROLINAa	Linagliptina	6033	5,9	1.21 (0.92–1.59)

HR: Hazard ratio.

- Metformina: no existen ensayos clínicos que evalúen el posible efecto sobre eventos en insuficiencia cardíaca. En estudios observacionales se han observado menos eventos comparados con otros eventos como sulfonilureas e insulina<sup>61</sup>.
- Sulfonilureas: existe poca evidencia en la literatura, parece que aumenta el riesgo insuficiencia cardíaca respecto a metformina en estudios observacionales. Igualmente, parecen tratamientos seguros y pueden ser utilizados como segunda o tercera línea.
- Insulina: durante muchos años se ha postulado la teoría de que el uso de insulina puede aumentar la retención de sodio y por la retención hídrica que puede empeorar el estado congestivo de los pacientes. Estudios observacionales han asociado el uso de insulina con más mortalidad y eventos por insuficiencia cardíaca comparado con metformina. No obstante, un estudio aleatorizado a insulina versus placebo no se objetivó un aumento de estos eventos en pacientes diabéticos<sup>62</sup>.
- Agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1): en todos los ensayos clínicos publicados por cada uno de los diferentes agonistas GLP-1 se ha mostrado un efecto neutro sobre los eventos en insuficiencia cardíaca<sup>63-69</sup> (**tabla IV**). Un reciente metaanálisis, recogiendo todos los

datos de estos ensayos clínicos, demostró una reducción significativa de ingresos por insuficiencia cardíaca [HR 0.88; (95% CI 0.82–0.94)]<sup>70</sup>.

**Tabla IV**

**Riesgo de insuficiencia cardíaca en los principales estudios cardiovasculares con agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1.**

Estudio	Fármaco	N	Media seguimiento (años)	Riesgo de hospitalización por IC HR(95%IC)
ELIXA	Lixisenatide	6068	2,1	0.96 (0.75–1.23)
LEADER	Liraglutide	9340	3,8	0.87 (0.73–1.05)
SUSTAIN-6	Semaglutide	3297	2,1	1.11 (0.77–1.61)
EXSCEL	Exenatide	14.752	3,2	0.94 (0.78–1.13)
HARMONY	Albiglutide	9463	1,6	0.85 (0.70–1.04)
REWIND	Dulaglutide	9901	5,4	0.93 (0.77–1.12)
PIONEER-6	Semaglutide	3182	1,3	0.86 (0.48–1.55)

HR: Hazard ratio.

- Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2): mejoría de eventos tanto en diabéticos como en no diabéticos en varios ensayos clínicos (en el siguiente apartado se aborda con más extensión).

## **1.3 INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA.**

### **1.3.1 Generalidades**

Los inhibidores SGLT2 son una nueva clase de tratamientos inicialmente concebidos como unos nuevos fármacos para mejorar la glucemia en pacientes diabéticos, es decir como agentes antidiabéticos. Sin embargo, los diferentes ensayos de seguridad cardiovascular han demostrado un amplio beneficio, a parte de su capacidad antigluceante, por lo que hoy en día es uno de los fármacos más importantes para el manejo de pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, sobre todo en pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>71</sup>.

El origen de estos agentes se remonta a mediados del siglo XVIV, cuando en 1835 Laurent-Guillaume de Koninck and Jean Servais Stats descubrieron la florizina, un glucósido presente en las raíces, hojas y frutas del manzano. No fue hasta 1886, cuando Freiherr Von Mering descubrió sus propiedades glucosúricas y antigluceantes. Posteriores investigaciones lograron crear el primer inhibidor específico de los SGLT2 en 2008, la dapagliflozina. Poco más tarde, en 2012, fue por primera vez aprobado su uso por la Unión Europea para el tratamiento de la diabetes, seguido de la canagliflozina (2013), empagliflozina (2017) y sotagliflozina (2018).

El mecanismo de acción de los inhibidores SGLT2 está bien establecido. Bajo circunstancias normales, la gran mayoría de la glucosa filtrado por el glomérulo es reabsorbida en el túbulo proximal por los receptores SGLT1 y 2 acoplado a una reabsorción de sodio. Los SGLT1 se expresan tanto en el riñón como en el intestino y corazón y la capacidad de reabsorción y expresión en el túbulo renal es mínima en comparación con los receptores SGLT2. Estos últimos se encargan de la reabsorción del 90% de la glucosa filtrada y, además, induce a un aumento de la natriuresis y la glucosuria, condicionado a la función renal y a los niveles de glucemia.

Los inhibidores SGLT2 son antidiabéticos efectivos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Se asocian a un mejor control glucémico, así como a reducción del índice de masa corporal y la tensión arterial. En los estudios extensos de seguridad cardiovascular en diabetes, realizado con cada uno de los agentes, se ha demostrado beneficio tanto en eventos cardiovasculares y renales como en hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. La **tabla V** resumen los principales resultados de los grandes ensayos de seguridad cardiovascular con cada uno de los inhibidores SGLT2. De igual manera, se ha demostrado un beneficio en pacientes con insuficiencia cardíaca tanto diabéticos como no diabéticos, en todo su espectro<sup>72</sup>.

Tabla V

**Principales resultados de los grandes estudios de seguridad cardiovascular realizados con cada uno de los inhibidores SGLT2.**

Estudio	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS program	DECLARE	TIMI-58	CREDESCENCE	VERTIS-CV
Intervención	Empagliflozina 10 o 25 mg versus placebo	Canagliflozina 100 o 300 mg versus placebo	Dapagliflozina 10 mg versus placebo	Canagliflozina 100 mg versus placebo	Ertugliflozina 5 o 15 mg versus placebo	
Población	7.020 pacientes con DM2 y ECV establecida	10.142 pacientes con DM2 y ECV establecida o $\geq 2$ FRCV	17.160 pacientes con DM2 y ECV o FRCV	4.401 pacientes con DM2, ERC y albuminuria	8.246 pacientes con DM2 y ECV establecida	
Seguimiento(años)	3,1	3,6	4,2	2,6	3,5	
Objetivo primario	3P MACE (HR 0.86; 95% IC 0.74–0.99)	3P MACE (HR 0.86; 95% IC 0.75–0.97)	3P MACE (HR 0.93; 95% IC 0.84–1.03)	MCV e ingresos por IC (HR 0.83; 95% IC 0.73–0.95)	ERC terminal o duplicación niveles Cr o mortalidad renal o MCV (HR 0.66; 95% IC 0.53–0.81)	3P MACE (HR 0.97; 95% IC 0.85 to 1.11) no inferioridad
MCV	(HR 0.62; 95% IC 0.49–0.77)	(HR 0.87; 95% IC 0.72–1.06)	(HR 0.98; 95% IC 0.82–1.17)	(HR 0.78; 95% IC 0.61–1.00)	(HR 0.92; 95% IC 0.82–1.04)	
Mortalidad total	(HR 0.68; 95% IC 0.57–0.82)	(HR 0.87; 95% IC 0.74–1.01)	(HR 0.93; 95% IC 0.82–1.04)	(HR 0.83; 95% IC 0.68–1.02)	(HR 0.93; 95% IC 0.80–1.08)	
IAM	(HR 0.87, 95% IC 0.70–1.09)	(HR 0.89; 95% IC 0.73–1.09)	(HR 0.89; 95% IC 0.77–1.01)	-	(HR 1.04; 95% IC 0.86–1.26)	
ACVA	(HR 1.18; 95% IC 0.89–1.56)	(HR 0.87; 95% IC 0.69–1.09)	(HR 1.01; 95% IC 0.84–1.21)	-	(HR 1.06; 95% IC 0.82–1.37)	
Ingresos por IC	(HR 0.65; 95% IC 0.50–0.85)	(HR 0.67; 95% IC 0.52–0.87)	(HR 0.73; 95% IC 0.61–0.88)	(HR 0.61; 95% IC 0.47–0.80)	(HR 0.70; 95% IC 0.54–0.90)	

3P MACE: 3-point major adverse cardiovascular events; ACVA: accidente cerebrovascular agudo; Cr: creatinina; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; DM2: diabetes mellitus tipo 2; FRCV: factor de riesgo cardiovascular; HR: Hazard ratio; MCV: muerte cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardíaca. *Tomado de los diferentes resultados publicados de los estudios<sup>73-77</sup>.*

Se han postulado numerosas hipótesis sobre los diferentes mecanismos que puedan explicar el amplio beneficio de estos fármacos. La reducción del riesgo de eventos cardiovasculares y renales se observa en los primeros meses tras el inicio del tratamiento y se mantiene durante el tiempo de seguimiento. Estos resultados ponen de manifiesto que otros mecanismos a parte del control glucémico deben ser los responsables de estos efectos. Además, en el estudio de seguridad cardiovascular con empagliflozina **EMPA-REG OUTCOME<sup>78</sup>**, realizado en pacientes con diabetes y enfermedad cardiovascular, se observó una reducción de los eventos cardiovasculares independientemente de la

hemoglobina glicosilada del paciente. A continuación, se enumeran los principales mecanismos propuestos (figura 8):

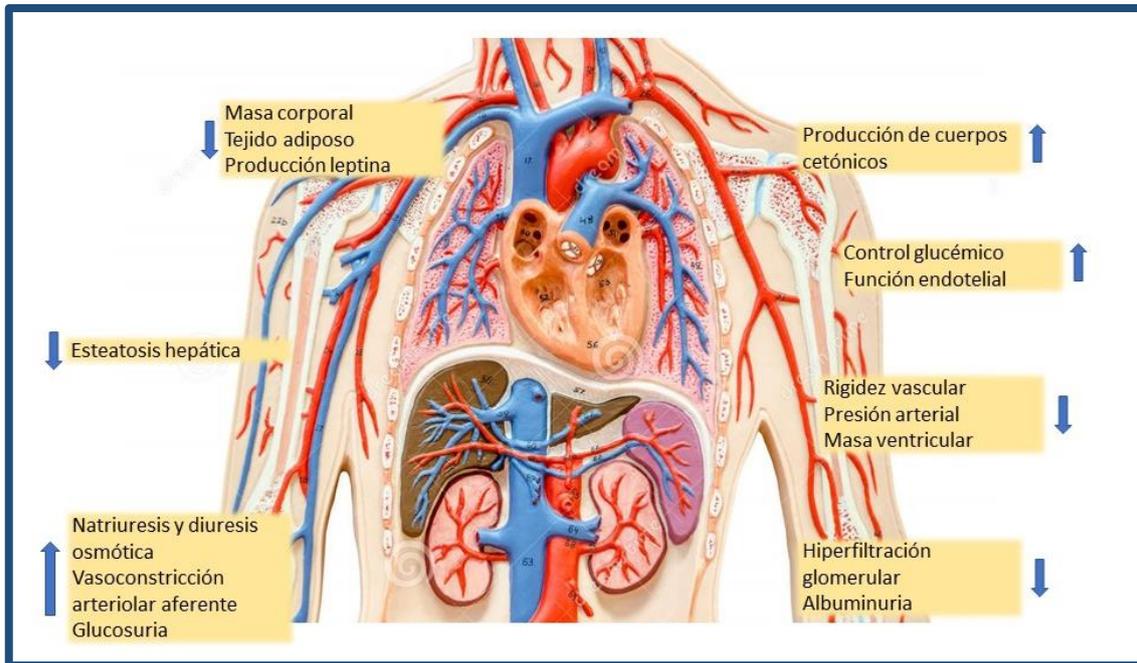
- Control glucémico: en los grandes estudios de seguridad cardiovascular de los inhibidores SGLT2 (empagliflozina, dapagliflozina y canagliflozina) se demostró una media de reducción de hemoglobina glicosilada 7,5-9,2% con una media de seguimiento de 12-78 semanas. Esta disminución se ve amortiguado en pacientes con enfermedad renal crónica. El efecto de estos agentes no depende de la secreción de insulina, lo que significa que producen menos hipoglucemias que otros antidiabéticos<sup>79</sup>.
- Pérdida de masa corporal: debido a la excreción de glucosa por la orina, se pierde sobre 200-250 kcal por la orina. En un metaanálisis de los grandes estudios clínicos se demostró una pérdida de 2kg de peso en comparación con placebo<sup>80</sup>. Además, la reducción de tejido adiposo y grasa epicárdica se traduce en una reducción en la producción de leptina y una reducción en el depósito tisular de adipocitos visceral, vascular y pericárdico e inflamación.
- Reducción de la presión arterial: inicialmente se produce una reducción del volumen extracelular por el efecto diurético lo que provoca una reducción de unos 4 mmHg de presión arterial sistólica y 2 mmHg de diastólica. A largo plazo, a este efecto contribuyen una reducción de la masa corporal, una modulación del sistema angiotensina-aldosterona o reducción de niveles de ácido úrico<sup>81</sup>.
- Natriuresis y reducción del volumen circulante: en el túbulo proximal la reabsorción de sodio y glucosa están acopladas, por este motivo la inhibición de los cotransportadores sodio-glucosa genera un aumento de natriuresis y agua un balance negativo en los primeros días que se corrige pasado los 3 meses desde el inicio del tratamiento.
- Aumento del hematocrito: el aumento del hematocrito y la hemoglobina que se observa tras el inicio del tratamiento con inhibidores SGLT2 se produce no sólo por una hemoconcentración tras pérdida de volemia, sino también, por un incremento en la concentración de eritropoyetina y la

masa celular de células rojas. En el estudio **EMPA-REG OUTCOME**, este incremento se relacionaba con una reducción independiente del riesgo de eventos cardiovasculares<sup>78</sup>.

- Vasoconstricción arterial aferente: tras el inicio de este tratamiento se produce una reducción del filtrado glomerular dosis dependiente con una media de reducción de unos 5 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, que se recupera en unas dos semanas. Esto se explica debido a una vasoconstricción arterial aferente. En los primeros días, la inhibición de los SGLT2 deriva en una regulación al alza y aumento de su actividad con una mayor reabsorción de sodio. Por este motivo, la concentración de sodio es menor en la porción distal del glomérulo y la mácula densa lo traduce de forma errónea con una depleción de volumen plasmático, con la consiguiente vasodilatación, aumento de la presión intraglomerular e hiperfiltración<sup>82</sup>.
- Reducción de albuminuria: un metaanálisis que incluyó 48 ensayos clínicos con inhibidores de SGLT2 demostraron una reducción del riesgo de aparición de microalbuminuria y macroalbuminuria, empeoramiento de su nefropatía y aparición de enfermedad renal crónica en estadio terminal<sup>83</sup>.
- Incremento cuerpos cetónicos: los inhibidores SGLT2 reducen la oxidación de la glucosa tanto en condiciones basales como tras la estimulación con insulina, lo que conlleva a un aumento de la oxidación de ácidos grasos y la consiguiente producción de cuerpos cetónicos. Este cambio, se ha postulado como una posible explicación al beneficio cardiovascular tan temprano que se observa con estos fármacos<sup>84</sup>.
- Función endotelial y rigidez vascular: varios estudios han demostrado una disminución de la rigidez de la aorta y disminución de las resistencias vasculares. Este efecto se determina por una disminución de la presión arterial, presión de pulso y onda de presión arterial durante la sístole cardíaca<sup>85</sup>.
- Inflamación: el proceso inflamatorio es el responsable central de la aparición y la progresión de la nefropatía diabética. Los inhibidores SGLT2 reducen los niveles de numerosas citoquinas y puede modificar la

respuesta inflamatoria de las células renales y otros tejidos, afectando al estrés oxidativo, respuesta hemodinámica, función del sistema inmune, sistema renina-angiotensina-aldosterona o la inflamación inducida por obesidad.

- Efecto sobre la estructura cardíaca: SGLT2 se expresan principalmente en el tejido renal, sin ninguna expresión en el tejido miocárdico. Tan sólo existe una mínima expresión de SGLT1 en el corazón. Por lo tanto, el efecto que pueden tener estos fármacos sobre la estructura cardíaca se explica por los cambios hemodinámicos y metabólicos. La mayoría de los estudios con imagen no demostraron ningún cambio en la función ventricular izquierda, pero sí una mejoría en los parámetros diastólicos y masa ventricular. Sin embargo, en modelos animales con infarto de miocardio los inhibidores SGLT2 parece que reducían el tamaño de la fibrosis miocárdica, por lo que serán necesarios más estudios para aclarar este tema<sup>86</sup>.



**Figura 8. Principales mecanismos propuestos que explican el beneficio cardiovascular de los inhibidores SGLT2.**

### 1.3.2 Evidencia de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa en la insuficiencia cardíaca.

Anteriormente, hemos comentado el resultado de los diferentes ensayos de seguridad cardiovascular con los inhibidores SGLT2 y los mecanismos que pueden explicar estos resultados tan prometedores. En todos ellos, se demostró una reducción significativa de ingresos por insuficiencia cardíaca en pacientes diabéticos. Debido a estos datos, se planificaron varios ensayos clínicos para descubrir el posible beneficio de estos fármacos en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y aguda con y sin diabetes mellitus tipo 2 (resumidos en la **tabla VI**).

Los primeros resultados publicados en este campo fue el estudio **DAPA-HF**<sup>87</sup>. En este ensayo, se aleatorizaron a 4744 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y fracción de eyección reducida a tomar dapagliflozina 10 mg

versus placebo. Se demostró una reducción del 26% del objetivo primario (muerte cardiovascular u hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca). Además, una reducción significativa del riesgo de mortalidad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa. Posteriormente, resultados muy similares fueron reportados por el estudio **EMPEROR-Reduced**<sup>88</sup> con empagliflozina. Se observó una reducción del 25% del evento combinado muerte cardiovascular u hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Esta reducción se objetivó principalmente gracias a las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. En este caso no se demostró una reducción significativa de mortalidad cardiovascular. Comparado con el estudio **DAPA-HF**, en este estudio los pacientes tenían peor función ventricular, mayores niveles de NT-ProBNP y mayor uso de sacubitril/valsartán. Sin embargo, los pacientes reclutados en el **DAPA-HF** tenía peor clase funcional y mayor historia previa de ingresos por insuficiencia cardíaca. Cabe destacar, que esta mejoría se demostró independientemente de la presencia o no de diabetes y sin ningún efecto adverso serio asociado a los fármacos.

Más recientemente, el estudio **EMPEROR-Preserved**<sup>89</sup> marcó un antes y un después en la insuficiencia cardíaca. Fue el primer ensayo clínico con un fármaco con resultados positivos para el objetivo primario en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada. En este estudio, aleatorizaron a 5988 pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección mayor del 40% a recibir empagliflozina 10 mg o placebo con una media de seguimiento de 26,2 meses. El resultado fue que el uso de empagliflozina se asociaba a una reducción del riesgo del 21% en el objetivo primario muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca (principalmente debido a reducción de este último). El estudio **DELIVER**, actualmente en proceso, nos revelará el efecto de la dapagliflozina en este contexto.

Tabla VI

**Resultado de los ensayos clínicos con inhibidores SGLT2 en insuficiencia cardíaca crónica.**

Estudio	DAPA-HF	EMPEROR-Reduced	EMPEROR-Preserved
Intervención	Dapagliflozina 10 mg versus placebo	Empagliflozina 10 mg versus placebo	Empagliflozina 10 mg versus placebo
Población	4.744 pacientes con IC y FE ≤40%	3.730 pacientes con IC y FE ≤40%	5.988 pacientes con IC y FE >40%
Seguimiento(meses)	18,2	16	26,2
Objetivo primario	Evento combinado: MCV Ingreso por IC o visita a urgencias por IC (HR 0.74; 95% IC 0.65–0.85)	Evento combinado: MCV Ingreso por IC (HR 0.75; 95% IC 0.65–0.86)	Evento combinado: MCV Ingreso por IC (HR 0.79; 95% IC 0.69–0.90)
MCV	(HR 0.82; 95% IC 0.69–0.98)	(HR 0.92; 95% IC 0.75–1.12)	(HR 0.91; 95% IC 0.76–1.09)
Mortalidad total	(HR 0.83; 95% IC 0.71–0.97)	(HR 0.92; 95% IC 0.77–1.10)	-
Ingresos por IC	(HR 0.70 , 95% IC 0.59–0.83)	(HR 0.89; 95% IC 0.73–1.09)	(HR 0.71; 95% IC 0.6–0.83)
Visita a urgencias por IC	(HR 0.43; 95% IC 0.20–0.90)	-	-

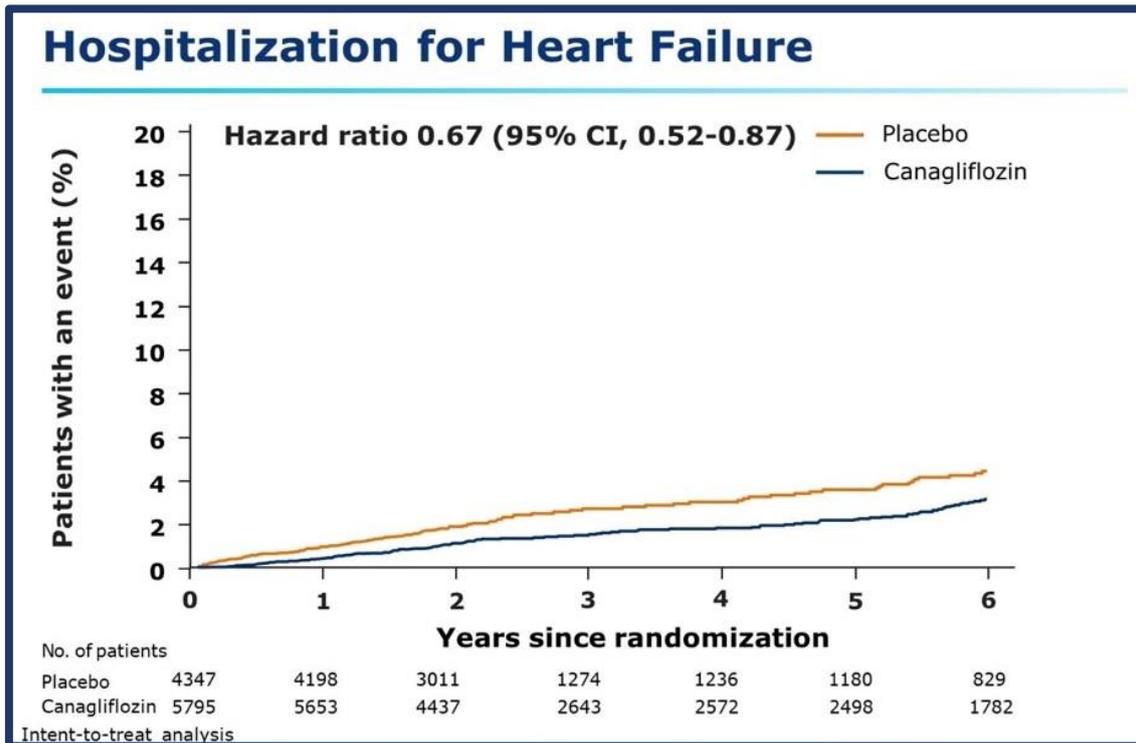
MCV: muerte cardiovascular; IC: insuficiencia cardíaca. *Tomado de los diferentes resultados publicados de los estudios.*

Existe menor evidencia y número de estudios en la insuficiencia cardíaca aguda. Sólo algunos estudios con sacubitril/valsartán, omecamtiv mercabil y carboximaltosa férrica han reportado resultados prometedores en este contexto clínico. En cuanto a los inhibidores SGLT2, se ha demostrado que su uso durante la hospitalización aguda es seguro y puede mejorar estos pacientes. El primer estudio en insuficiencia cardíaca aguda con estos fármacos fue el **SOLOIST-WHT**. Se incluyeron pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y preservada a recibir sotagliflozina 200/400 mg o placebo. El inicio del tratamiento fue en los primeros días del ingreso hospitalario. Aunque el ensayo clínico finalizó de forma prematura debido a problemas de financiación, el objetivo primario se consiguió con una reducción de muerte cardiovascular, ingreso por insuficiencia cardíaca o visitas a urgencias por insuficiencia cardíaca en el grupo de sotagliflozina con una media de seguimiento de 9 meses. También la empagliflozina ha sido evaluado en este contexto, el estudio **EMPA-RESPONSE-AHF** y **EMPULSE**<sup>90,91</sup>, con resultados similares. Las principales conclusiones que se desprenden es que el uso de empagliflozina desde el ingreso hospitalario es seguro y disminuyen las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Los resultados con dapagliflozina tendrán que esperar a la conclusión del estudio **DICTATE-AHF** (actualmente en proceso).

### **1.3.3 Canagliflozina en insuficiencia cardíaca.**

La evidencia actual que soporta el uso de canagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca es muy escasa. En el apartado anterior, reflejamos los principales ensayos clínicos desarrollados en insuficiencia cardíaca con inhibidores SGLT2. Sin embargo, en la actualidad, los datos de los que disponemos del posible efecto que puede tener este fármaco en insuficiencia cardíaca son poco concluyentes, tan sólo disponemos de los obtenidos en los diferentes ensayos en diabéticos, pero sin una evidencia soportada por ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca.

En el estudio **CANVAS-Program (figura 9)**, el mayor estudio realizado en pacientes diabéticos con canagliflozina, se aleatorizaron a 10.142 pacientes diabéticos a recibir canagliflozina 100 mg o 300 mg versus placebo. A parte de las diferentes conclusiones reportadas de este estudio, que se han comentado anteriormente, es importante destacar algunos datos de subanálisis posteriores realizados. Comparado con placebo, canagliflozina se asoció una reducción significativa del riesgo de ingreso por insuficiencia cardíaca (HR 0,67; 95% IC: 0,52-0,87). Este beneficio fue más evidente en pacientes con historia previa de insuficiencia cardíaca en comparación con aquellos que no habían ingresado en ninguna ocasión anteriormente. De igual manera, los pacientes asignados al grupo canagliflozina tenían menos reingresos recurrentes por este motivo<sup>92</sup>.



**Figura 9. Resultados sobre ingresos por insuficiencia cardíaca con el tratamiento con canagliflozina.** Obsérvese como las curvas se separan al inicio del tratamiento y como continúan separándose a lo largo de los años de seguimiento. Tomado del estudio **CANVAS-Program**.

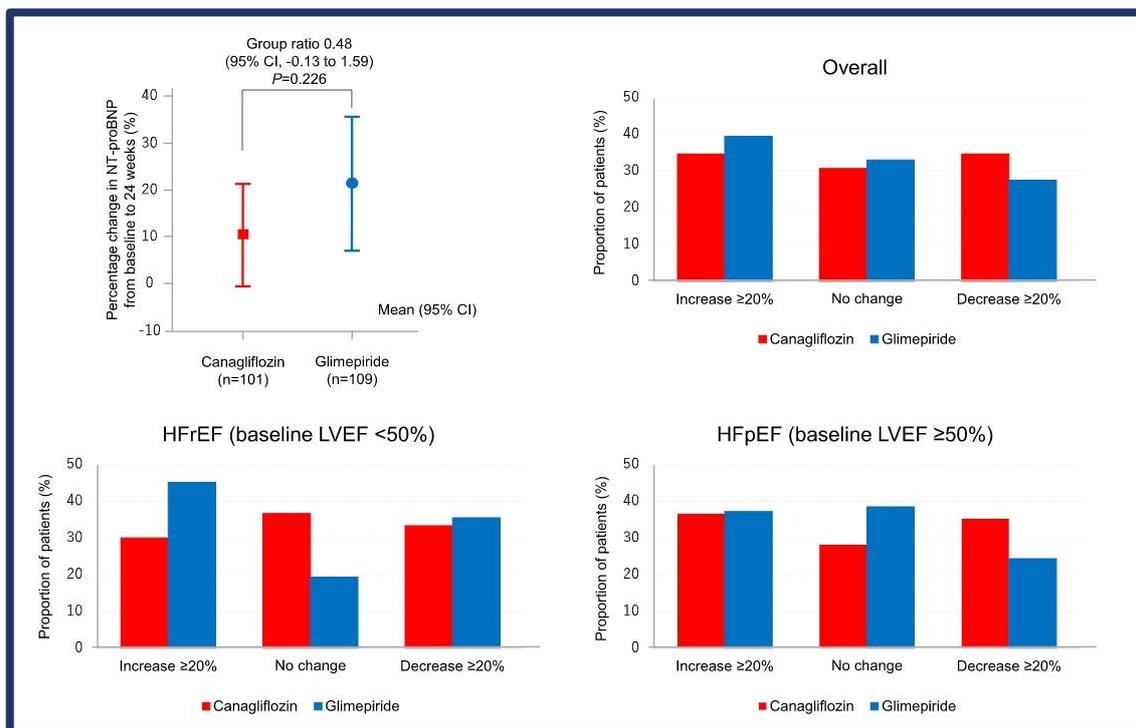
En cuanto a biomarcadores, un estudio *post hoc* analizó las concentraciones de NT-ProBNP en pacientes diabéticos que habían sido aleatorizados a canagliflozina versus placebo. Se observaron una reducción significativa de los niveles a las 26 y 52 semanas, pero no a las 104 semanas<sup>93</sup>. Por lo que, incluso en pacientes sin insuficiencia cardíaca a priori y con niveles de NT-ProBNP bajos se objetiva una disminución de estos, lo que hace patente su potente efecto hemodinámico.

El estudio **CREDESCENCE**<sup>76</sup> realizado en pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica y albuminuria (N=4401), concluyó en que el uso de canagliflozina se asociaba a un menor riesgo de empeoramiento de la enfermedad renal y también a menores eventos cardiovasculares en estos pacientes. Un subanálisis posterior<sup>94</sup>, dividió y comparó a los pacientes de este estudio según tuvieran historia previa de insuficiencia cardíaca. Un total del 15% de los pacientes (652), tenía historia previa. Los resultados fueron que la reducción tanto de ingresos

por insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular con el uso de canagliflozina se hacía más evidente y fuerte en este subgrupo de pacientes.

Tan sólo encontramos un estudio aleatorizado en la literatura en insuficiencia cardíaca crónica, el estudio **CANDLE**<sup>95</sup>. Un ensayo pequeño, realizado en Japón, en el que aleatorizaron a 253 pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca crónica (independientemente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo) a recibir canagliflozina 100 mg o glimepirida (dosis de inicio 0,5 mg). No se logró el objetivo primario de reducción de niveles de NT-ProBNP en los dos grupos durante una media de seguimiento de 24 meses (figura 10).

Con todos estos datos, consideramos que la canagliflozina puede ser un potencial tratamiento para los pacientes con insuficiencia cardíaca, pero que en la actualidad no disponemos de la evidencia clínica suficiente para poder recomendar este fármaco de manera generalizada.



**Figura 10. Resultados reportados del único ensayo aleatorizado con canagliflozina en insuficiencia cardíaca crónica.** No existieron diferencias en los niveles de NT-ProBNP en el seguimiento. Tampoco se objetivaron diferencias tras la estratificación según la fracción de eyección. Tomado del estudio **CANDLE**.



## **2) HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## HIPÓTESIS

El progresivo envejecimiento de la población, el aumento de la incidencia de los factores de riesgo cardiovascular y el aumento de la esperanza de vida, debido a los tratamientos actuales, de los pacientes cardiológicos, ha llevado a que aumente de manera considerable la incidencia de insuficiencia cardíaca en los países desarrollados. Los inhibidores SGLT2, inicialmente concebidos y desarrollados como un tratamiento útil y efectivo para la diabetes mellitus tipo 2, han revolucionado el tratamiento de la enfermedad cardiovascular y más concretamente la insuficiencia cardíaca. Los principales ensayos clínicos realizados hasta la fecha han demostrado una reducción significativa de los eventos cardiovasculares. Debido a estos resultados, las guías internacionales a recomendar a los inhibidores SGLT2 con un nivel IA, en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y riesgo cardiovascular y pacientes con diabetes e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.

En la actualidad tenemos datos de ensayos clínicos, tanto con empagliflozina como con dapagliflozina, en paciente con insuficiencia cardíaca crónica y fracción de eyección deprimida y con empagliflozina con fracción de eyección preservada. Estos ensayos, nos arrojan una evidencia robusta sobre el beneficio de estos fármacos en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Sin embargo, a pesar de que en los estudios de seguridad cardiovasculares en pacientes diabéticos con canagliflozina se demostró una reducción en los ingresos por insuficiencia cardíaca, en la actualidad, no disponemos de ningún gran ensayo clínico con canagliflozina que evalúe el impacto de este fármaco en este síndrome. Tampoco disponemos de evidencia sobre el uso de estos fármacos en el contexto clínico de la insuficiencia cardíaca aguda.

Esto nos lleva a plantear la siguiente hipótesis de trabajo: Debido al extenso uso de los inhibidores SGLT2, en concreto canagliflozina, en pacientes con diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca aguda y la falta de evidencia sobre el posible efecto beneficioso, sería importante conocer los resultados a largo plazo, para poder generar nuevas hipótesis de trabajo para valorar la necesidad de realizar ensayos clínicos en este contexto.

### **OBJETIVO PRINCIPAL**

El objetivo principal del estudio es analizar el efecto de la canagliflozina sobre la incidencia de reingresos por insuficiencia cardíaca, en el primer año y en el seguimiento final, en pacientes diabéticos que ingresan en la unidad de cardiología del Hospital Universitario Reina Sofía por insuficiencia cardíaca aguda.

### **Objetivos secundarios**

1. Definir las características clínicas y demográficas de los pacientes diabéticos que ingresan por insuficiencia cardíaca.
2. Identificar otros posibles predictores de reingresos por insuficiencia cardíaca en la cohorte.
3. Evaluar el objetivo combinado de muerte cardiovascular y reingresos por insuficiencia cardíaca al año y al final del seguimiento.
4. Analizar los cambios en los péptidos natriuréticos de los pacientes que inician tratamiento con canagliflozina a los 3 meses, 6 meses y al año.
5. Estudiar cambios en la hemoglobina glicosilada de los pacientes que inician tratamiento con canagliflozina al año del inicio del tratamiento.

6. Identificar efectos adversos y secundarios debido al tratamiento con canagliflozina.



### **3) MATERIAL Y MÉTODOS**



### 3.1 DISEÑO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y analítico. Se incluyeron de manera consecutiva a todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, mayores de edad que ingresaban por insuficiencia cardíaca en el servicio de cardiología del Hospital Reina Sofía de Córdoba desde enero de 2017 hasta diciembre de 2019. Los pacientes fueron divididos en dos grupos:

- **Grupo canagliflozina:** si en su tratamiento al alta se había añadido canagliflozina.
- **Grupo control:** sin ningún fármaco inhibidor SGLT2 en su tratamiento al alta.

El estudio fue realizado acorde a la declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité ético local del Hospital Universitario de Córdoba con el código GC-15-2017-001. A todos los pacientes se les explicó de forma detallada el estudio y firmaron un consentimiento informado para su participación en el estudio.

#### 3.1.1 Criterios de inclusión y exclusión del estudio.

En la **figura 11** se resumen los criterios de inclusión y de exclusión para la inclusión en este estudio.

### **Criterios de inclusión**

- **Mayores de 18 años.**
- **Diabetes mellitus tipo 2.**
- **Ingreso por insuficiencia cardíaca.**
- **Consentimiento informado**

### **Criterios de exclusión**

- **Contraindicación para el uso de inhibidores SGLT2.**
- **Tratamiento previo o al alta de otro inhibidor SGLT2 diferente a canagliflozina.**
- **Tasa de filtrado glomerular  $\leq 45$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.**
- **Negativa a la firma del consentimiento informado.**
- **Éxitus durante el ingreso.**

Figura 11: Criterios de inclusión y exclusión del estudio.

#### **3.1.1.1 Criterios de inclusión.**

Las características clínicas de los pacientes para la inclusión en el estudio se definen a continuación:

- **Diabetes mellitus tipo 2:** todos los pacientes debían tener diagnóstico definitivo de diabetes mellitus (excluyendo a diabéticos tipo 1) en sus antecedentes médicos definido por (generalmente confirmado con una segunda determinación):

- Glucemia plasmática en ayunas  $\geq 126$  mg/ dl (al menos 8 horas de ayuno).
  - Niveles de hemoglobina glicosilada  $\geq 6,5\%$ .
  - Glucemia plasmática  $\geq 200$  mg/dl en pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia.
- Insuficiencia cardíaca: el principal motivo del ingreso hospitalario debía de ser la insuficiencia cardíaca a pesar de poder tener otros diagnósticos alternativos. La insuficiencia cardíaca fue definida como:
    - La presencia de disnea de reposo o de mínimos esfuerzos (NYHA class III-IV).
    - Síntomas típicos como la ortopnea, bendopnea o la disnea paroxística nocturna.
    - Signos típicos de congestión como los crepitantes en la auscultación, infiltrados característicos en la radiografía de tórax, edematización de miembros inferiores...
    - Niveles de NT-ProBNP  $\geq 1400$  pg/mL (en pacientes con FA  $\geq 2000$  pg/mL) al ingreso.
    - Tratamiento intensivo con diuréticos de asa.

### 3.1.1.2 Criterios de exclusión.

Los criterios de exclusión para la participación en el estudio fueron los siguientes:

- Insuficiencia cardíaca grave o cualquier enfermedad que condiciona una esperanza de vida corta, en general menor a 6 meses.
- Diabetes mellitus tipo 1: los inhibidores SGLT2 no están indicados en la actualidad para el tratamiento de esta patología, por lo que los pacientes no partían del mismo criterio de elegibilidad para el uso de estos fármacos.
- Enfermedad renal crónica con una tasa de filtrado glomerular  $\leq 45$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

- Contraindicaciones para el uso de inhibidores SGLT2.
- Antecedentes de infección genital grave de repetición.
- Pacientes que tenían previamente o en el momento del alta algún otro inhibidor SGLT2 diferente a canagliflozina (empagliflozina o dapagliflozina).
- Lista de espera para trasplante cardíaco.
- Demencia senil con deterioro cognitivo significativo.
- Éxitus durante el ingreso hospitalario.
- Negativa del paciente para la participación en el estudio y/o negativa a la firma del consentimiento informado.

Inicialmente se escogieron para el análisis un total de 191 pacientes. Se excluyeron del análisis 53 pacientes tratados con empagliflozina o dapagliflozina, 28 pacientes con enfermedad renal crónica, 5 pacientes con una esperanza de vida corta y 3 por negativa a la firma del consentimiento informado. Finalmente se incluyeron un total de 102 pacientes en el estudio.

### 3.1.2 Diseño de los grupos.

Atendiendo al tratamiento al alta de los pacientes se dividieron en 2 grupos. Del total de 102 pacientes, 45 de ellos tenían canagliflozina en su tratamiento al alta y 57 pacientes no estaban tratados con ningún inhibidor SGLT2 (**figura 12**).

El tratamiento antidiabético y el resto del tratamiento al alta dependía exclusivamente del criterio clínico del responsable médico del paciente.

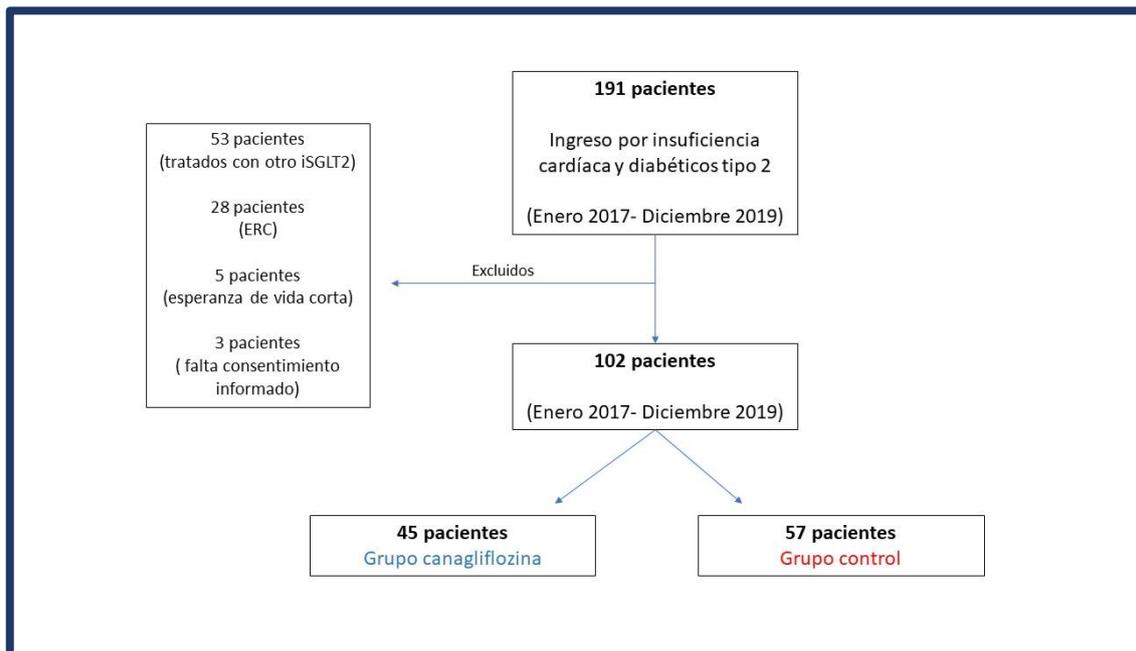


Figura 12. Diagrama de flujos de pacientes incluidos en el estudio.

### 3.2 PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS.

La recogida de datos de todos los pacientes fue realizada mediante la consulta de la historia clínica electrónica en el sistema Diraya del Servicio Andaluz de Salud (siempre previa autorización y firma del consentimiento del paciente).

Se recogieron datos en el momento del ingreso, según protocolo, que incluían: 1) Evaluación clínica; 2) Exámenes de laboratorio; 3) Ecocardiograma transtorácico; 4) Electrocardiograma; 5) Complicaciones durante el ingreso; 6) Tratamiento médico al alta.

La recogida de datos de los pacientes durante el seguimiento se realizó al año y el último seguimiento disponible, se incluían: 1) Eventos durante el seguimiento; 2) Exámenes de laboratorio; 3) Ecocardiograma; 4) Cambios en el tratamiento.

También, se registraron los niveles de péptidos natriuréticos (si se encontraban disponibles) a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento.

### **3.2.1 Evaluación clínica.**

Se recogieron datos clínicos como la edad (años), el sexo, el peso (kilogramos), la talla (centímetros), el índice de masa corporal (kilogramos/m<sup>2</sup>), los factores de riesgo cardiovascular (presencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo), los antecedentes patológicos cardíacos de interés (ingresos por insuficiencia cardíaca previos y número de ingresos, fibrilación auricular, cardiopatía isquémica, valvulopatías, disfunción ventricular, implante de desfibrilador o marcapasos, cirugía cardíaca previa y otras patologías cardíacas) o si existían otras enfermedades asociadas (EPOC, insuficiencia renal crónica, enfermedad cerebrovascular, anemia, enfermedad arterial periférica, demencia, síndrome de apnea/hipopnea del sueño).

Además, se recogieron datos clínicos del ingreso hospitalario como la clase funcional antes del ingreso (escala de la NYHA), situación al ingreso (congestión sistémica o pulmonar, grado killip), tensión arterial y frecuencia cardíaca.

### 3.2.2 Exámenes de laboratorio.

Se recogieron los datos de las siguientes pruebas en situación basal y tras en el momento del alta hospitalaria: un hemograma para descartar anemia, o alteraciones de la serie blanca o plaquetaria; una bioquímica con la determinación de glucosa (mg/dL), electrolitos séricos, creatinina (mg/dL), tasa de filtración glomerular (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), NT-ProBNP (pg/mL), antígeno del cáncer 125 (U/mL), albúmina (g/dL), función tiroidea y hepática, perfil lipídico; un test de coagulación para valorar la actividad de protrombina y otras pruebas adicionales dependiendo del cuadro clínico del paciente.

### 3.2.3 Ecocardiograma-Doppler.

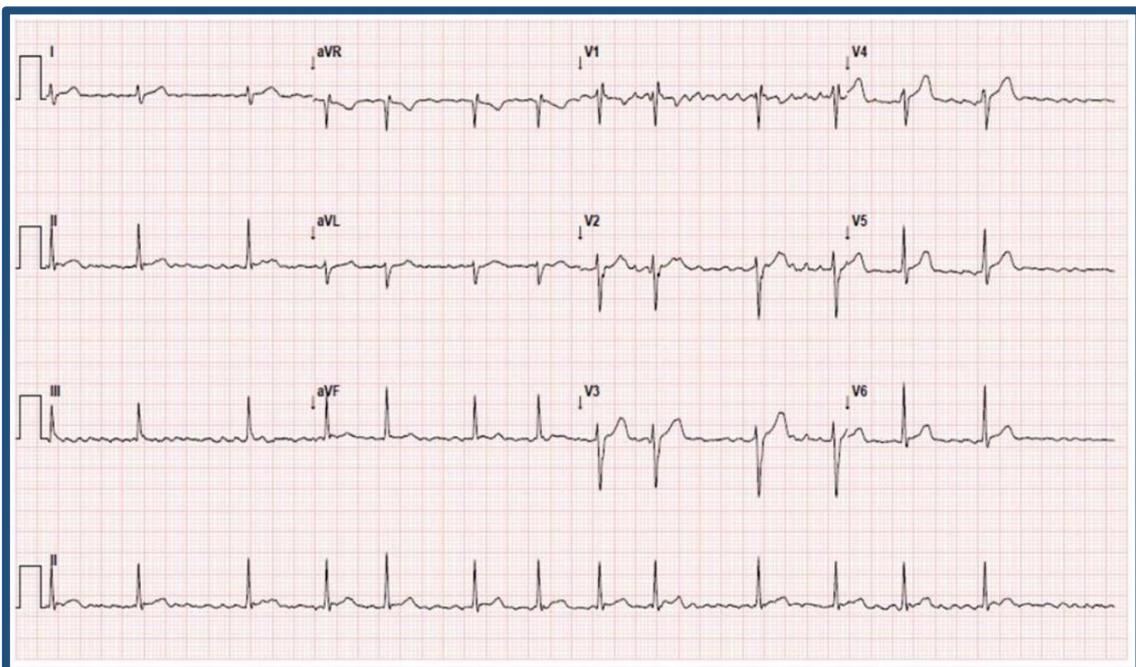
Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían un ecocardiograma transtorácico en el ingreso o bien, en los últimos meses previo al ingreso. El examen estándar, y del que se recogieron los datos, incluían en casi todos los casos ecocardiograma en modo-M, ecocardiograma bidimensional (2D), ecocardiograma Doppler color, con obtención de los diferentes planos recomendados en las normas de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>25</sup>. Además, se recogía la valoración ecocardiográfica por ecocardiograma transesofágico en los casos en los que complementaba la valoración por transtorácico.

Se incluyeron datos de la valoración de la función sistólica del ventrículo izquierdo (el cálculo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo se realizó mediante método Simpson biplano), morfología y grosor del ventrículo izquierdo, función valvular, características y función del ventrículo derecho, así como la estimación de la presión pulmonar. Igualmente, se recogió el análisis de la función diastólica, como el tamaño de la aurícula izquierda, la evaluación funcional mediante el Doppler del flujo mitral (tiempo de relajación isovolumétrica, el tiempo de desaceleración, el pico E, el pico A y la relación E/A)

y el estudio del flujo del Doppler tisular (ondas E' y A' del anillo mitral septal y lateral, pudiéndose obtener entonces en cociente E/E').

### 3.2.4 Electrocardiograma.

Se recogió un electrocardiograma de superficie a una velocidad de 25 mm/s y 10 mm/mV de voltaje a todos los pacientes durante el ingreso. Se analizó el ritmo cardíaco (sinusal/fibrilación auricular) (**figura 13**), frecuencia cardíaca (latidos por minuto), duración del complejo QRS, presencia de bloqueos de rama, hemibloqueos anterior o posterior de la rama izquierda, presencia de estimulación por marcapasos y bloqueos auriculoventriculares avanzados según los criterios diagnósticos para la estandarización e interpretación del electrocardiograma de superficie recomendados por la *American Heart Association Electrocardiography*<sup>96</sup>.



**Figura 13. Electrocardiograma de superficie.** Ejemplo de electrocardiograma realizado a un paciente que muestra una fibrilación auricular con respuesta ventricular adecuada.

### **3.2.5 Tratamiento médico.**

Se recogieron y analizaron todos los tratamientos prescritos al alta y las dosis de cada uno de ellos, con especial importancia a fármacos comúnmente utilizados para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (diuréticos, IECAs, ARAI, sacubitril/valsartán, antagonistas de los receptores mineralocorticoides digitálicos, ivabradina y betabloqueantes) y de los fármacos antidiabéticos (inhibidores SGLT2, insulina, metformina, sulfonilureas, tiazolidinedionas, agonistas GLP-1 e inhibidores DPP4).

También se recogió el tratamiento antitrombótico y anticoagulante de todos los pacientes si existiera, y otro tipo de tratamiento como los nitratos, hidralazina, hierro intravenoso u oral, estatinas, antiarrítmicos y antagonistas del calcio.

Hay que destacar, que el tratamiento al alta dependía exclusivamente del criterio del equipo médico, sin realizar ningún tipo de intervención en los pacientes.

### **3.2.6 Recogida variables de los objetivos del estudio.**

La recogida de todas las variables del estudio se realizó mediante el acceso a la historia clínica digitalizada de cada uno de los pacientes. Se anotaron eventos en el seguimiento, tales como reingresos por insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular en el primer año y en el último seguimiento y el tiempo en el que se produjo éste desde el alta hospitalaria. También se recogieron posibles eventos adversos asociados a canagliflozina y cambios en el tratamiento de los pacientes.

En cuanto a las pruebas de laboratorio, se realizó una búsqueda de niveles de NT-ProBNP a los 3 meses, 6 meses y al año del alta hospitalaria y de niveles de hemoglobina glicosilada al año del alta hospitalaria.

### 3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

#### 3.3.1 Análisis de datos basales de ambas cohortes.

Los resultados cuantitativos se presentan como valor medio  $\pm$  desviación estándar. En algunos casos como en los valores de los niveles del NT-ProBNP, con una alta dispersión en los valores numéricos, se utilizaban para su expresión la media y los rangos intercuartílicos (primero y tercero). Los valores cualitativos se presentan como porcentajes. Se utilizó la prueba t de Student para comparar las medias o la prueba U de Mann-Whitney, previamente para usar una u otra prueba se comparaba la normalidad con el test Saphiro-Wilk. Para comparar variables cualitativas se utilizó el test de Chi-cuadrado, utilizándose el test exacto de Fisher en el caso de que se requiriera. Se aceptaron como estadísticamente significativos los resultados obtenidos cuyo valor de “p” era inferior a 0,05.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS de Windows, versión 22 (IBM Corp., Armonk, NY, Estados Unidos) y R (version 4.0.3; R foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

#### 3.3.2 Análisis multivariante: análisis de supervivencia regresión de Cox.

En el análisis de predictores para nuevos ingresos por insuficiencia cardíaca se utilizaron variables clínicas (edad, sexo, índice de masa corporal, hipertensión arterial, fibrilación auricular, enfermedad arterial coronaria y enfermedad pulmonar obstructiva crónica), características clínicas del episodio (clase funcional previa a la descompensación, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, presencia de bloqueo de rama izquierda, cardiopatía isquémica, niveles de NT-ProBNP y presión sistólica al ingreso), variables de laboratorio (creatinina basal y hemoglobina) y por último el tratamiento al alta (canagliflozina). Para todos ellos se calculó el Hazard ratio (HR) y su intervalo de confianza al 95% utilizando el análisis de riesgos proporcionales de Cox.

Para el estudio del efecto de canagliflozina y otras variables para el riesgo reingresos por insuficiencia cardíaca se utilizó el análisis multivariante de regresión de Cox. Se utilizaron como covariables aquellas variables que en el análisis univariante resultaron con una significación inferior a 0.1 o se consideraron de especial relevancia.

El estudio de supervivencia y de la probabilidad libre de eventos se ha realizado mediante las estimaciones de Kaplan-Meier. El método para la comparación de proporciones de supervivencia se realizó mediante la prueba de Mantel-Cox (logrank test). Se dibujaron las curvas de supervivencia resultantes.

### **3.3.3 Análisis mediante puntuación de propensiones.**

Las características inherentes de los estudios observacionales provocan que, a menudo, los pacientes del tratamiento activo y el tratamiento control difieren en covariables cruciales para el análisis final de los datos. En nuestro caso, existía esta posibilidad en las variables de los pacientes en el grupo canagliflozina y en el grupo control. Para ello, y para calcular el efecto de la canagliflozina sobre los reingresos por insuficiencia cardíaca, se utilizó una regresión logística ponderada por probabilidad inversa (en inglés *inverse probability weighted (IPTW) Cox model*).

### **3.3.4 Análisis de los cambios en la concentración de péptidos natriuréticos.**

Los cambios en los niveles de NT-ProBNP durante el seguimiento (3, 6 y 13 meses) se compararon con el análisis ANOVA de medidas repetidas ajustados a edad, sexo y nivel al ingreso.



## **4) RESULTADOS**



## 4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASALES.

### 4.1.1 Características de la población de estudio

Desde enero de 2017 hasta diciembre de 2019 se seleccionaron a un total de 191 pacientes diabéticos que fueron dados de alta por insuficiencia cardíaca en el servicio de cardiología del Hospital Universitario Reina Sofía. 89 de los pacientes fueron excluidos siguiendo el protocolo de estudio:

- 28 pacientes debido a enfermedad renal crónica con un filtrado glomerular  $\leq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- 53 pacientes debido a que estaban o comenzaban con tratamiento con otro inhibidor SGLT2 diferente a canagliflozina.
- 5 pacientes por estimar una esperanza de vida corta.
- 3 pacientes que rehusaron a participar en el estudio.

Finalmente se incluyeron un total de 102 pacientes, 57 pacientes en el grupo control y 45 pacientes en el grupo canagliflozina.

### 4.1.2 Antecedentes personales y comorbilidades.

Las características basales de los pacientes se resumen en la **Tabla VII**, divididos en ambos grupos. De los pacientes del grupo canagliflozina 26 pacientes recibieron la dosis de 100 mg y 19 pacientes la dosis de 300 mg. La edad media de los pacientes en el grupo canagliflozina fue ligeramente inferior ( $69 \pm 10$  vs  $73 \pm 11$ :  $p = 0.04$ ) y el porcentaje de mujeres en este grupo fue también inferior (33,3% vs 52,6%:  $p=0,05$ ).

La prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular de la cohorte fue alta y similar en ambos grupos. Alrededor del 80% de los pacientes padecían de

hipertensión arterial y la mitad de dislipemia. La media del índice de masa corporal (IMC) tendía a la obesidad en ambos grupos, sin diferencias significativas. La enfermedad coronaria fue más prevalente en el grupo control (29,8% vs 24,4%:  $p=0,55$ ). Cabe destacar, un aumento en la incidencia de hospitalizaciones previas por insuficiencia cardíaca en el grupo control respecto al de canagliflozina (47,4% vs 33,3%:  $p=0,15$ ), aunque no fue significativo.

En cuanto a los análisis de laboratorio, no existieron diferencias significativas en ambos grupos que apuntar.

Tabla VII

## Características basales de los pacientes incluidos en el estudio.

Características basales	Canagliflozina (N=45)	Control (N=57)	P
Edad	69±10	73±11	0.04
Sexo femenino	15(33.3%)	30(52.6%)	0.05
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	31.9±5.1	30±4.4	0.14
Dislipemia	24(53.3%)	28(49.1%)	0.67
Hipertensión arterial	37(82.2%)	48(84.2%)	0.79
Fibrilación auricular o Flutter	13(28.9%)	20(35.1%)	0.66
Enfermedad arterial coronaria	11(24.4%)	17(29.8%)	0.55
Ictus previo	5(8.8%)	0(0%)	0.04
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	11(24.4%)	8(14%)	0.18
Clase funcional previa (NYHA)			
I-II	38(84.4%)	50 (87.7%)	0.7
III-IV	7(15.6%)	7(12.3%)	
Ingreso previo por insuficiencia cardíaca	15(33.3%)	27(47.4%)	0.15
Killip class on admission			
I-II	35(77.8%)	44(77.2%)	0.94
III-IV	10(22.2%)	13(22.8%)	
Exámenes de laboratorio			
Creatinina sérica(mg/dl)	1.07±0.3	1.1±0.4	0.92
GFR estimado (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	69.7±24.4	68.6±26.3	0.82
Potasio sérico (mmol per liter)	4.2±0.5	4.3±0.5	0.47
Hemoglobina (g/dL)	12.7±2	12.3±2.3	0.31
Hemoglobina glicosilada (%)	7.4±1.5	6.8±2.5	0.16

Los valores numéricos están expresados como media o número (porcentaje %). NYHA: New York Heart Association.

#### 4.1.3 Características del episodio de insuficiencia cardíaca.

Las características del episodio de insuficiencia cardíaca vienen recogidas en la **Tabla VIII**. No se evidenciaron ninguna diferencia significativa en ambos grupos. La media de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue similar en los dos grupos. 26 pacientes (57,8%) del grupo canagliflozina frente a 31 pacientes (54,4%) del grupo control fueron catalogados como insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. La media de la concentración de

NT-ProBNP al alta fue ligeramente superior en el grupo control que el grupo canagliflozina de forma no significativa.

Los pacientes con un desfibrilador implantado fueron más en el grupo control que en el grupo canagliflozina (8,7% vs 2,4%:  $p=0,21$ ). Tan solo 3 pacientes en grupo control tenían una terapia de resincronización y ninguno en el grupo canagliflozina.

**Tabla VIII**

**Características basales del episodio de insuficiencia cardíaca.**

	Canagliflozina (N=45)	Control (N=57)	P
<b>Características del episodio de IC</b>			
FEVI (%)	45.4±17.9	49.9±17.8	0.19
FEVI ≤40%	26(57.8%)	31(54.4%)	0.73
Causa isquémica	17(37.8%)	16(28.1%)	0.32
Media NT-proBNP (IQR) — pg/ml	3763.5 (1331.4-10414.6)	5036.4 (2474.2-16129.1)	0.092
BRIHH	7(15.6%)	9(15.8%)	0.86
<b>Dispositivos</b>			
DAI	1(2.4%)	4(8.7%)	0.21
TRC	0(0%)	3(6.5%)	0.1

Los valores numéricos están expresados como media (rango intercuartílico) o número (porcentaje %). IC: insuficiencia cardíaca. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. NT-ProBNP: porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B. BRIHH: bloqueo de rama izquierda del haz de His. DAI: desfibrilador automático implantable. TRC: terapia de resincronización cardíaca.

#### 4.1.4 Tratamiento médico en ambos grupos.

El tratamiento médico de ambos grupos está resumido en la **Tabla IX**. Un mayor porcentaje de pacientes fueron tratados con IECA en el grupo canagliflozina y alternativamente más pacientes del grupo control fueron tratados con ARAII. La utilización de sacubitril/valsartán no fue muy extendida, 7 pacientes (15,6%) en el grupo canagliflozina y 8 pacientes (14%) en el grupo

control. La mayor parte de los pacientes estaban tratados con diuréticos de asa y la proporción de pacientes con digoxina fue mayor en el grupo control.

Por otro lado, en cuanto a la medicación antidiabética, la mayoría de los pacientes en ambos grupos estaban tratados con metformina. El uso de inhibidores de DPP4 y agonistas del receptor GLP-1 estaba más extendido en el grupo control que en el grupo canagliflozina. De igual forma, 22 pacientes (38,6%) del grupo control estaban tratados con insulina, frente a 12 pacientes (26,7%) del grupo canagliflozina. Ningún paciente estaba tratado con tiazolidinedionas.

Tabla IX

## Tratamiento médico en ambos grupos tras el alta hospitalaria.

	Canagliflozina (N=45)	Control (N=57)	P
<b>Tratamiento médico para la IC</b>			
IECA	21(46.6%)	12(21.5%)	0.02
ARAI	17(37.7%)	32(56.2%)	0.16
ARNI	7(15.6%)	8(14%)	0.83
Beta-bloqueantes	35(78.8%)	45(78.9%)	0.9
ARM	26(57.8%)	30(52.7%)	0.67
Diuréticos de asa	35(77.7%)	46(80.7%)	0.66
Digoxina	6(13.3%)	14(24.6%)	0.16
<b>Fármacos antidiabéticos</b>			
Metformina	35(77.8%)	43(75.4%)	0.78
Sulfonilureas	2(4.4%)	4(7%)	0.58
Inhibidores DPP-4	3(6.7%)	12(21.1%)	0.04
Agonista receptor GLP-1	1(2.2%)	5(8.8%)	0.16
Insulina	12(26.7%)	22(38.6%)	0.26
Tiazolidinedionas	0(0%)	0(0%)	

Los valores numéricos están expresados como números (porcentaje %). IC: insuficiencia cardíaca. IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. ARAII: antagonistas del receptor de la angiotensina II. ARNI: inhibidores del receptor de angiotensina-neprilisina. ARM: antagonista del receptor mineralocorticoide. DPP4: dipeptidil peptidasa 4. GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1.

## 4.2 EVENTOS CLÍNICOS TRAS EL ALTA HOSPITALARIA.

Los eventos clínicos divididos en ambos grupos están recogidos en la **Tabla X**. Tras una mediana de 22 meses de seguimiento, el objetivo primario de reingresos por insuficiencia cardíaca en el primer año ocurrió en 10 pacientes (22%) del grupo canagliflozina y 29 pacientes (49,1%) en el grupo control (HR: 0.45; 95% IC: 0.21–0.96;  $p < 0.039$ ). Además, al final del seguimiento, 13 pacientes (28,9%) en el grupo canagliflozina y 32 pacientes (56,1%) en el grupo control (HR: 0.45; 95% IC: 0.23–0.93;  $p < 0.027$ ) tras una mediana de seguimiento de 22 meses. La mayoría de los eventos ocurrieron en el primer mes

tras el alta hospitalaria. El número de reingresos en el seguimiento también fue mayor en el grupo control que en el grupo canagliflozina.

El objetivo secundario de muerte cardiovascular y reingresos por insuficiencia cardíaca fue menor en el grupo canagliflozina (37,8%) que en el grupo control (70,2%) (HR: 0.51; 95% IC: 0.27–0.95;  $p < 0.035$ ). 9 pacientes (20%) en el grupo canagliflozina y 23 pacientes (40,4%) en el grupo control murieron por causa cardiovascular.

No encontramos ningún evento adverso grave asociado a la toma de canagliflozina. 3 pacientes interrumpieron el tratamiento con canagliflozina durante el seguimiento, 2 de ellos por hipotensión y otro paciente por criterio médico. Ninguno de ellos interrumpió el tratamiento por empeoramiento de la función renal. 2 pacientes padecieron infecciones genitales que fueron tratadas con antibioterapia y que no obligaron a suspender el tratamiento. Las amputaciones fueron raras en ambos grupos, 1 paciente tratado con canagliflozina (2,2%) y 1 paciente en el grupo control (1,8%).

**Tabla X**

**Eventos clínicos adversos durante el seguimiento.**

<b>Eventos adversos</b>	<b>Canagliflozina (N=45)</b>	<b>Control (N=57)</b>	<b>Ratio o diferencia (IC 95%)</b>	<b>valor-p</b>
Reingresos primer año	10(22.2%)	29(49.1%)	HR 0.45(0.21-0.96)	0.039
Reingresos final del seguimiento	13(28.9%)	32(56.1%)	HR 0.45 (0.23-0.91)	0.027
Número de reingresos	0.5±0.9	1.3 ±1.8	Dif 0.8 (0.3-1.4)	0.009
Mortalidad cardiovascular y reingresos	17(37.8%)	40(70.2%)	HR 0.51 (0.27-0.95)	0.035

Hazard ratios (HR) y su intervalo de confianza al 95% (IC) para cada evento clínico fue calculado mediante análisis multivariante de regresión de Cox ajustado por edad, sexo, clase NYHA, ingresos previos por insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial coronaria y concentración de NT-ProBNP al alta. HbA1c: hemoglobina glicosilada.

#### 4.2.1 Predictores de reingresos por insuficiencia cardíaca.

El análisis univariante de los posibles predictores para reingresos por insuficiencia cardíaca durante el primer año están resumidos en la **Tabla XI**. Se incluyeron en el análisis la edad, el sexo, IMC, clase funcional NYHA (I-II vs III-IV), ingresos previos por insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial coronaria, fracción de eyección  $\leq 40\%$ , fibrilación auricular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, presión arterial sistólica al ingreso, NT-ProBNP y canagliflozina en el tratamiento al alta.

En el análisis univariante se objetivaron varios posibles predictores para reingresos por insuficiencia cardíaca. Se asociaron a peor pronóstico: la clase funcional NYHA previa al ingreso (HR: 2.23; 95% IC: 1.01–4.91;  $p = 0.046$ ), el ingreso previo por insuficiencia cardíaca (HR: 3; 95% IC: 1.55–5.82;  $p = 0.001$ ), los niveles de NT-ProBNP al alta (HR: 3.26; 95% IC: 1.35–7.87;  $p = 0.009$ ) y la enfermedad arterial coronaria de forma no significativa (HR: 1.75; 95% IC: 0.91–3.35;  $p = 0.093$ ). El tratamiento con canagliflozina se tradujo como factor protector (HR: 0.35; 95% CI: 0.17–0.73;  $p = 0.005$ ).

Tabla XI

**Análisis univariante de los predictores clínicos para reingresos por insuficiencia cardíaca en el primer año.**

Predictores reingresos IC	HR (IC 95%)	valor-p
Edad	1.02(0.99-1.05)	0.31
Sexo (masculino)	1.21(0.63-2.32)	0.57
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	1.03(0.94-1.13)	0.5
NYHA (I-II vs III-IV)	2.23 (1.01-4.91)	0.046
Ingreso previo IC	3.0(1.55-5.82)	0.001
Enfermedad arterial coronaria	1.75(0.91-3.35)	0.093
Fracción de eyección VI $\leq$ 40%	1.11(0.58-2.11)	0.75
Fibrilación auricular	1.08(0.54-2.18)	0.82
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1.69(0.80-3.57)	0.17
Presión arterial sistólica (mmHg)	1 (0.99-1.01)	0.75
Log NT-proBNP ( pg/ml)	3.26 (1.35-7,87)	0.009
Tratamiento canagliflozina	0.35(0.17-0.73)	0.005

Hazard ratios (HR) y su intervalo de confianza al 95% (IC) fue calculado mediante el análisis de regresión de Cox para cada variable. IMC: índice de masa corporal. NYHA: New York Heart Association. VI: ventrículo izquierdo. NT-ProBNP: porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B.

#### 4.2.2 Análisis multivariante y mediante puntuación de propensiones.

El análisis multivariante está de los predictores clínicos para insuficiencia cardíaca durante el primer año están recogidos en la **Tabla XII**. En este análisis, incluimos variables con especial relevancia como la edad y el sexo y otras variables en las que el análisis univariante reflejaba una significación estadística menos a 0,1 para predecir reingresos por insuficiencia cardíaca.

Los resultados fueron que la clase funcional NYHA (HR: 3.56; 95% IC: 1.55–8.14;  $p < 0.003$ ), ingreso previo por insuficiencia cardíaca (HR: 3.41; 95% IC: 1.65–7.02;  $p < 0.001$ ) y la concentración NT-ProBNP al alta (HR: 2.8; 95% IC: 1.07–7.36;  $p < 0.036$ ) se asociaron de forma independiente con los reingresos por insuficiencia cardíaca durante el primer año. El uso de canagliflozina se asoció como un factor protector (HR: 0.45; 95% IC: 0.21–0.96;  $p < 0.039$ ). La

enfermedad arterial coronaria no se asoció de manera significativa con los reingresos por insuficiencia cardíaca en el análisis multivariante.

**Tabla XII**

**Análisis univariante y multivariante de los predictores clínicos para reingresos por insuficiencia cardíaca en el primer año.**

Predictores reingresos IC	Univariante		Multivariante	
	HR (IC 95%)	valor-p	HR (IC 95%)	valor-p
Edad	1.02(0.99-1.05)	0.31		
Sexo (masculino)	1.21(0.63-2.32)	0.57		
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	1.03(0.94-1.13)	0.5		
NYHA (I-II vs III-IV)	2.23 (1.01-4.91)	0.046	3.56(1.55-8.14)	0.003
Ingreso previo IC	3.0(1.55-5.82)	0.001	3.41 (1.65-7.02)	0.001
Enfermedad arterial coronaria	1.75(0.91-3.35)	0.093	1.24(0.58-2.69)	0.58
Fracción de eyección VI ≤40%	1.11(0.58-2.11)	0.75		
Fibrilación auricular	1.08(0.54-2.18)	0.82		
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1.69(0.80-3.57)	0.17		
Presión arterial sistólica (mmHg)	1 (0.99-1.01)	0.75		
Log NT-proBNP ( pg/ml)	3.26 (1.35-7,87)	0.009	2.8(1.07-7.36)	0.036
Tratamiento canagliflozina	0.35(0.17-0.73)	0.005	0.45(0.21-0.96)	0.039

Hazard ratios (HR) y su intervalo de confianza al 95% (IC) fue calculado mediante el análisis multivariante de regresión de Cox ajustado por edad, sexo, clase NYHA, ingresos previos por insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial coronaria y concentración de NT-ProBNP al ingreso. IMC: índice de masa corporal. NYHA: New York Heart Association. VI: ventrículo izquierdo. NT-ProBNP: porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B.

También se realizó un análisis mediante puntuación de propensiones del efecto de la canagliflozina sobre los reingresos por insuficiencia cardíaca (IPTW-adjusted Cox model) para el control de posibles sesgos de selección y factores de confusión en el análisis convencional de Cox. Para este análisis se utilizaron las mismas covariables que en el análisis multivariante (edad, sexo, ingreso previo por insuficiencia cardíaca, clase funcional NYHA, enfermedad arterial coronaria y concentración de NT-ProBNP al alta). El resultado se resume en la **Tabla XIII**, la magnitud del efecto de la canagliflozina sigue siendo el mismo tras este análisis.

Tabla XIII

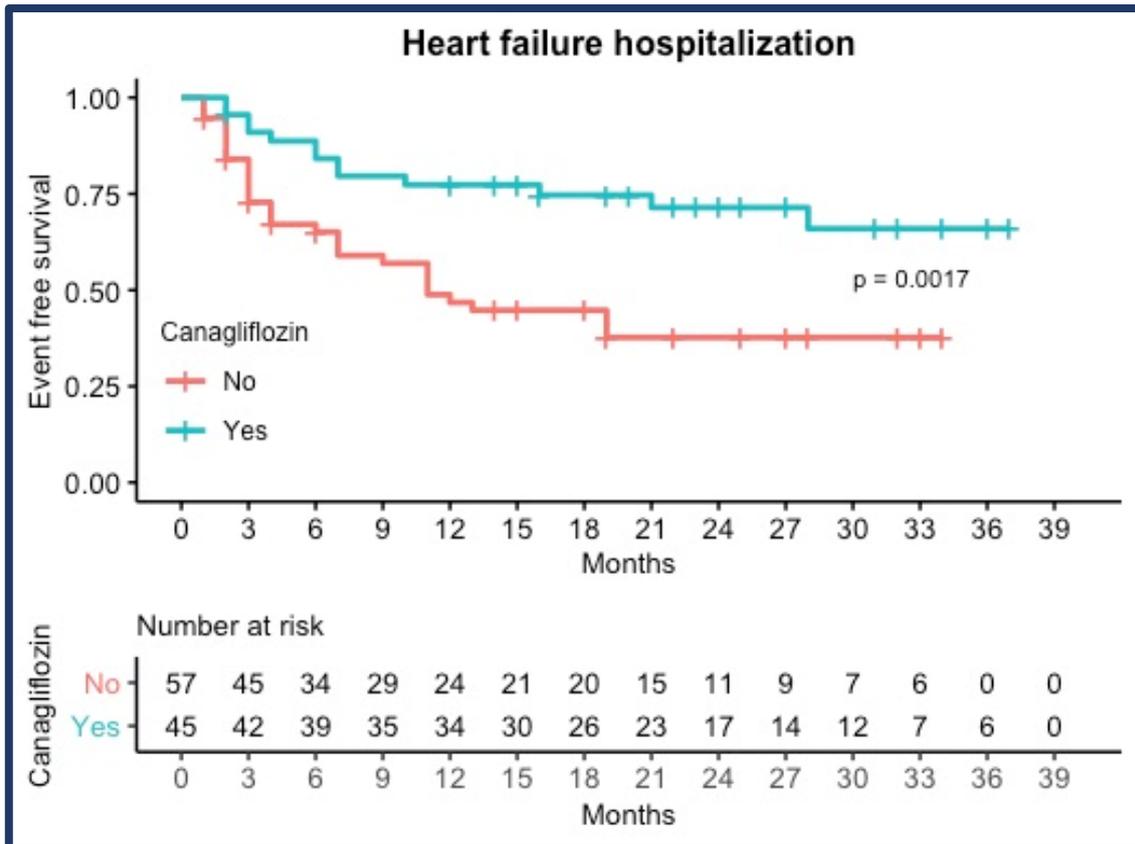
**Análisis mediante puntuación de propensiones para el efecto de la canagliflozina sobre los reingresos por insuficiencia cardíaca en el primer año.**

<b>Modelos</b>	<b>HR (95% CI)</b>	<b>valor-p</b>
Univariante	0.35(0.17-0.73)	0.005
Multivariante	0.45(0.21-0.96)	0.039
IPTW-ajustado	0.49(0.25-0.96)	0.038

Hazard ratios (HR) y su intervalo de confianza al 95% (IC) para los reingresos por insuficiencia cardíaca durante el primer año de acuerdo con el tratamiento con canagliflozina fue calculado mediante la ponderación de probabilidad inversa (IPTW)- ajustado por el análisis de regresión de Cox.

#### **4.2.3 Reingresos por insuficiencia cardíaca tras el alta hospitalaria. Curvas de supervivencia.**

Mediante el modelo de Kaplan-Meier se realizó un análisis de supervivencia y se dibujaron ambas curvas según el tratamiento con canagliflozina (**figura 14**). Es importante destacar como las curvas de ambos grupos se separan de forma más acentuada en los primeros meses, pero va progresando durante todo el seguimiento de los pacientes.



**Figura 14. Curvas de supervivencia para los reingresos por insuficiencia cardíaca de acuerdo con el tratamiento con canagliflozina.**

#### 4.2.4 Evento combinado mortalidad y reingresos por insuficiencia cardíaca tras el alta hospitalaria. Curvas de supervivencia.

Con el mismo modelo del apartado anterior, se realizó una curva de supervivencia para el evento combinado reingresos por insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular (**figura 15**).

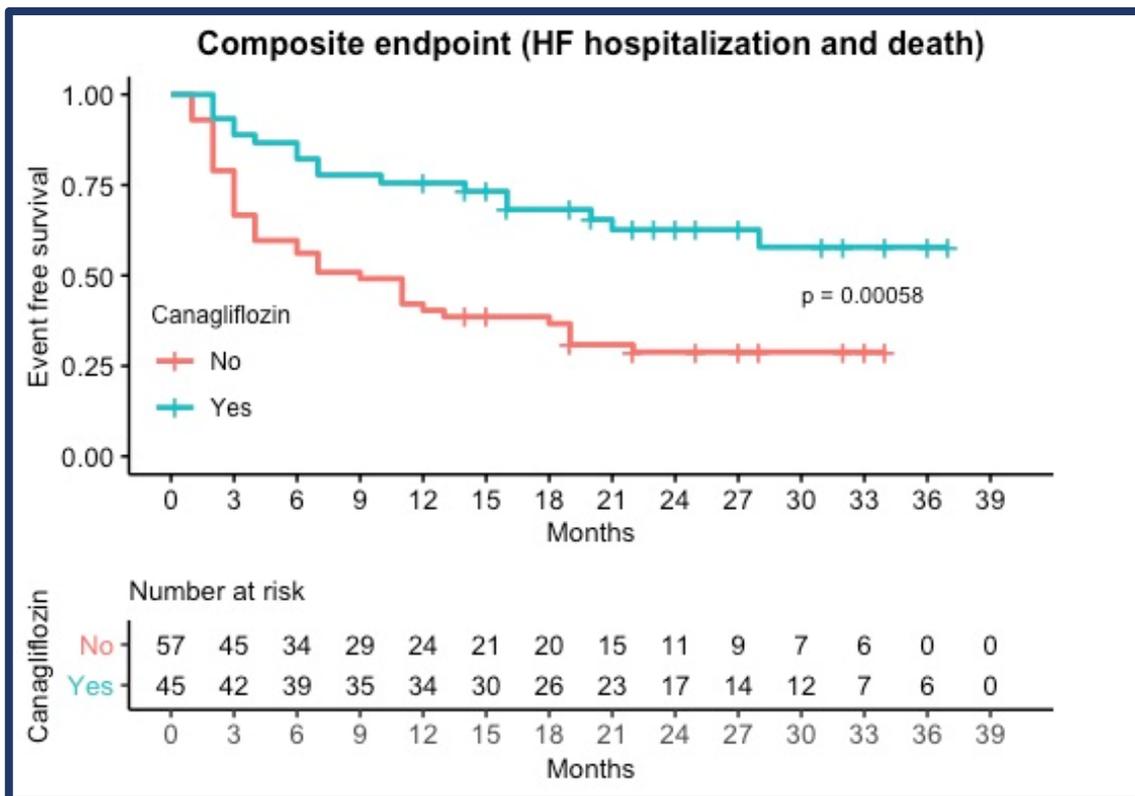


Figura 15. Curvas de supervivencia para el evento combinado de reingresos por insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular de acuerdo con el tratamiento con canagliflozina.

#### 4.3 CAMBIOS EN LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS DURANTE EL SEGUIMIENTO.

Los cambios durante el seguimiento de la concentración de NT-ProBNP durante el seguimiento (ingreso, alta, 3 meses, 6 meses y año) están recogidos en la **Tabla XIV**. Se utilizó en análisis ANOVA para medidas repetidas ajustado por edad, sexo y NT-ProBNP al alta (**figura 15**). Un total de 82,8% de medidas estaban disponibles para la realización del análisis en los diferentes periodos de seguimiento.

Tabla XIV

## Medidas de los valores de NT-ProBNP durante el seguimiento.

Grupo	Ingreso	Alta	3 meses	6 meses	12 meses
Canagliflozina (n=45)	6334.6 (3090.2-8839)	3763.5 (1331.4-10414.6)	1473.3 (480.9-2260)	1286.8 (346.3-1880.5)	1326.7 (379.6-1818)
Control (n=57)	8402.1 (2843.7-11704)	5036.4 (2474.2-16129.1)	3867.9 (1046.8-5064.7)	3845.5 (727.1-4963.5)	5275.8 (1430.8-6739.8)

Los valores numéricos están expresados como media y rango intercuartílico (pg/ml).

El tratamiento con canagliflozina se asoció de manera significativa a una reducción de los niveles de NT-ProBNP durante el seguimiento.

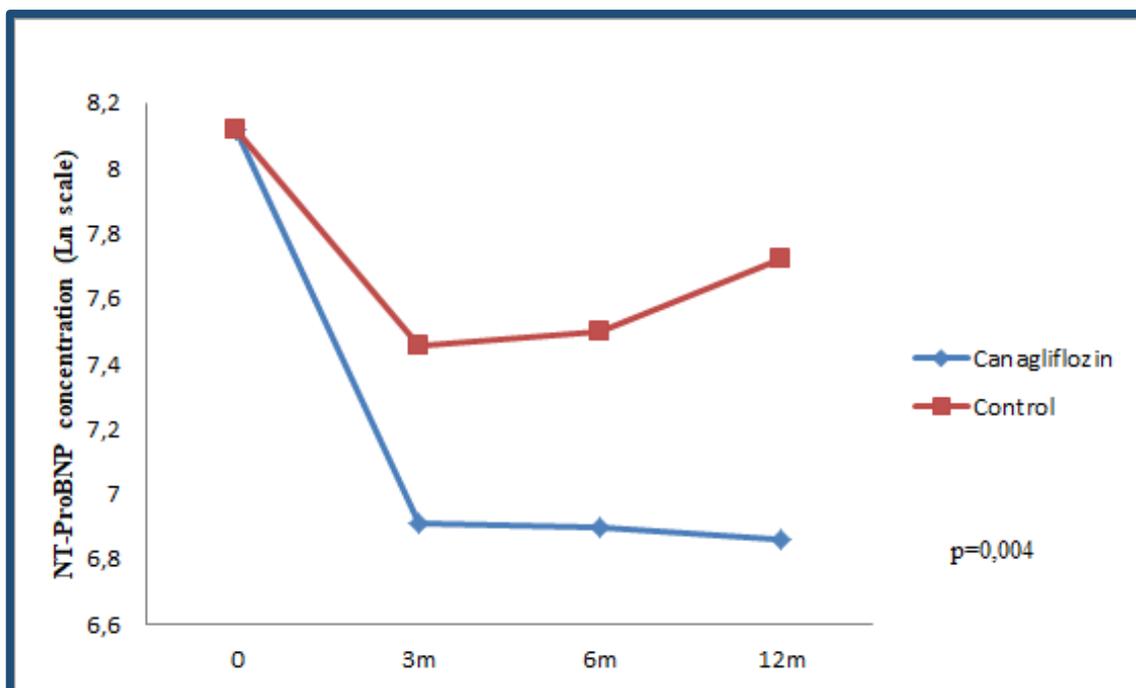


Figura 16. Análisis de la concentración del NT-ProBNP durante el seguimiento. Se utilizó el análisis ANOVA de medidas repetidas ajustadas por edad, sexo y Nt-ProBNP al alta (escala logarítmica).

#### 4.4 CAMBIOS EN HEMOGLOBINA GLICOSILADA.

Los cambios en la hemoglobina glicosilada están recogidos en la **Tabla XV**. No existieron diferencias significativas tras un año del alta hospitalaria en ambos grupos.

**Tabla XV**

**Medidas de la hemoglobina glicosilada de acuerdo con el tratamiento con canagliflozina.**

	<b>Canagliflozina (N=45)</b>	<b>Control (N=57)</b>	<b>Diferencia (95% CI)</b>	<b>valor-p</b>
HbA1c al ingreso	7.4±1.5	6.8±2.5		
HbA1c tras el primer año	7.24±1.5	7.25±1.22		
Cambios en HbA1c en el primer año (%)	-0.06±1.8	0.06±2.1	Dif -0.12 (-1.06-0.83)	0.81

Análisis fue realizado mediante modelo de regresión de Cox. HbA1c: hemoglobina glicosilada.



## **5) DISCUSIÓN**



## DISCUSIÓN

La insuficiencia cardíaca y la diabetes mellitus son unos de los principales problemas en salud pública en los países desarrollados. El riesgo de padecerlas se incrementa con la edad y con la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular, con especial importancia de la obesidad y del estilo de vida establecido en los últimos años. Las personas con diabetes mellitus tipo 2, tienen más del doble de riesgo de padecer insuficiencia cardíaca que la población sin diabetes<sup>97</sup>.

Se ha demostrado que el control global de los factores de riesgo cardiovascular es imprescindible en pacientes con diabetes mellitus para disminuir el riesgo de complicaciones macrovasculares y microvasculares<sup>98</sup>. El control metabólico es esencial en estos pacientes, un descenso en la HbA1c se ha relacionado con reducción de padecer cualquier evento asociado a la diabetes mellitus, como el infarto de miocardio, la muerte cardiovascular o las complicaciones microvasculares<sup>99</sup>.

Sin embargo, no todos los fármacos antidiabéticos se han demostrado efectivos y seguros a la hora de reducir los eventos cardiovasculares. Algunos de ellos se han demostrado incluso perjudiciales, a pesar de disminuir la HbA1c. En 2007, se publicó un metaanálisis con rosiglitazona en el que este fármaco estaba asociado a un aumento significativo del infarto agudo de miocardio (OR 1,43;  $p=0,03$ ), con tendencia a una mayor muerte cardiovascular (OR 1,63;  $p=0,06$ )<sup>100</sup>. A raíz de este momento, la FDA propuso que no bastaba con demostrar la bajada de la HbA1c de los fármacos antidiabéticos, era necesario realizar grandes estudios de seguridad cardiovascular para comprobar el efecto de estos fármacos en este tipo de eventos.

Tampoco todos los fármacos antidiabéticos han demostrado ser efectivos o neutros para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Un metaanálisis que comparó varias estrategias hipoglicemiantes mostró que las tiazolidinedionas tuvieron un riesgo significativamente alto (RR 1.42, 95% IC 1.15-1.76) de

desarrollar insuficiencia cardíaca; la saxagliptina, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4, aumentó en un 27% el riesgo de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca; con el uso de insulina los resultados son contradictorios, algún metaanálisis ha demostrado un aumento del riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca<sup>79,101</sup>.

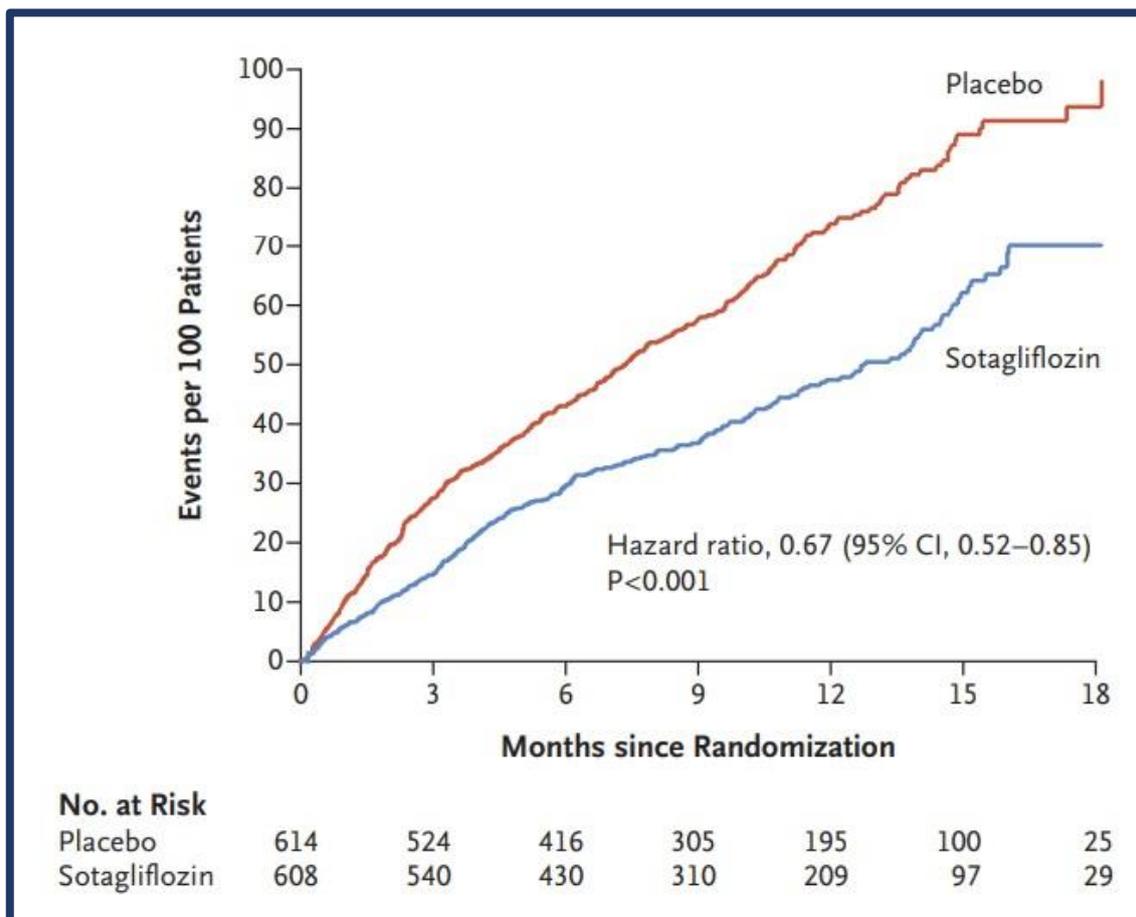
La llegada de los inhibidores SGLT2, inicialmente pensados como tratamiento para la diabetes mellitus tipo 2, han revolucionado el paradigma de la enfermedad cardiovascular<sup>102</sup>. Estos fármacos han mostrado claro beneficio tanto en la reducción de eventos cardiovasculares en diabéticos, la enfermedad renal crónica y la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada y deprimida. Estos resultados, han llevado a las guías internacionales a recomendarlos con una evidencia de clase IA para el tratamiento de la diabetes en pacientes con riesgo cardiovascular y pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida<sup>103</sup>.

Numerosas teorías han emergido a la hora de tratar de explicar los grandes beneficios de estos fármacos sobre los eventos cardiovasculares. Como ya discutimos en la introducción, parece evidente que el potencial papel natriurético y en la diuresis osmótica tiene un efecto directo sobre la insuficiencia cardíaca, ya que mejora las condiciones de precarga y poscarga de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, parece poco probable que este sea el único proceso que explique el amplio beneficio de estos fármacos. Otros mecanismos como el efecto sobre el metabolismo y bioenergética cardíaca, la inhibición del intercambio sodio/hidrógeno en el miocardio, reducción de la necrosis y fibrosis...también expliquen estos beneficios.

Los ingresos por insuficiencia cardíaca son una causa muy frecuente de hospitalizaciones, sobre todo las pacientes mayores de 65 años, además, asociado a un aumento significativo de mortalidad cardiovascular y total <sup>104,105</sup>. Muchos fármacos estudiados en ensayos clínicos no han sido capaces de demostrar un beneficio en este contexto<sup>106</sup>.

A pesar de que los inhibidores SGLT2 han demostrado amplio beneficio en pacientes con insuficiencia cardíaca, muy pocos estudios se han llevado a cabo tras una hospitalización por insuficiencia cardíaca aguda y la evidencia actual es escasa. Hay que tener en cuenta que tras un episodio de insuficiencia cardíaca aguda pueden ocurrir cambios hemodinámicos, así como en los iones y fluidos y no sabemos a ciencia cierta como pueden influir y cuál puede ser la respuesta tras añadir un inhibidor SGLT2 a nuestros pacientes.

El estudio randomizado **SOLOIST-WHF** con sotagliflozina, demostró que el inicio con del tratamiento con el fármaco en los primeros días tras un episodio de insuficiencia cardíaca disminuía el riesgo de muerte cardiovascular y nuevos reingresos por insuficiencia cardíaca<sup>107</sup>(**figura 17**).



**Figura 17. Principales resultados del estudio SOLOIST-WHF.** La figura muestra los principales resultados del estudio, el uso de sotagliflozina se asoció con un menor número de objetivo primario (evento combinado de muerte cardiovascular, reingreso por insuficiencia cardíaca y visitas a urgencias con necesidad de tratamiento para la insuficiencia cardíaca). *Tomado del estudio SOLOIST-WHF.*

Recientemente se ha publicado otro estudio, el estudio **EMPULSE**, con empagliflozina, randomizó a un total de 566 pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca a empagliflozina 10 mg o placebo. Se realizó un seguimiento a 90 días y se demostró una reducción en el objetivo primario: tiempo hasta la muerte por cualquier causa, número de descompensaciones por insuficiencia cardíaca (visitas a urgencias y reingresos por insuficiencia cardíaca) tiempo hasta la descompensación y/o calidad de vida (medido mediante el cuestionario KCCQ-TSS)<sup>108</sup>.

Los resultados de nuestra cohorte son extrapolables a los pocos ensayos clínicos realizados en este contexto. En nuestro estudio, el uso de canagliflozina tras un episodio de insuficiencia cardíaca se asoció con una disminución de reingresos por insuficiencia cardíaca, reducción en el evento combinado de mortalidad cardiovascular y reingresos por insuficiencia cardíaca y en los niveles de NT-ProBNP en el seguimiento, cuando lo comparamos con otros pacientes sin ningún inhibidor SGLT2 al alta. Además, hasta dónde sabemos, no hay ningún estudio con un seguimiento tan largo con un inhibidor SGLT2 en este escenario.

### **5.1 PREDICTORES CLÍNICOS DE REINGRESOS POR INSUFICIENCIA CARDÍACA.**

Innumerables estudios sobre cohortes de pacientes con insuficiencia cardíaca han tratado de enumerar los posibles predictores clínicos asociados a mortalidad a largo plazo y reingresos. La identificación de estos factores es importante, ya que nos permite identificar aquellos pacientes con un alto riesgo de recidivas y de mortalidad por lo que es necesario más vigilancia más estrecha y un tratamiento más intensivo<sup>109</sup>.

Las conclusiones de estos estudios difieren bastante los unos de los otros, pero si existen determinados predictores que se han establecido como importantes predictores y comunes en la mayoría de las cohortes como la edad, la clase funcional NYHA, la cardiopatía isquémica, la fibrilación auricular o el nivel de NT-ProBNP<sup>110-113</sup>. El metaanálisis **MAGGIC**<sup>114</sup> con casi 40000 pacientes (6 ensayos clínicos y 24 estudios observacionales) con insuficiencia cardíaca, estudiaron posibles predictores y concluyeron un modelo con 13 predictores independientes de mortalidad, por orden de importancia: edad, fracción de eyección más deprimida, clase funcional NYHA, creatinina sérica, diabetes, no prescripción de betabloqueantes, presión arterial sistólica baja, bajo índice de masa corporal, tiempo desde el diagnóstico, fumador activo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sexo masculino y no prescripción de inhibidores

de la ECA o bloqueadores de los receptores de angiotensina. Con estos datos realizaron un score de riesgo de mortalidad.

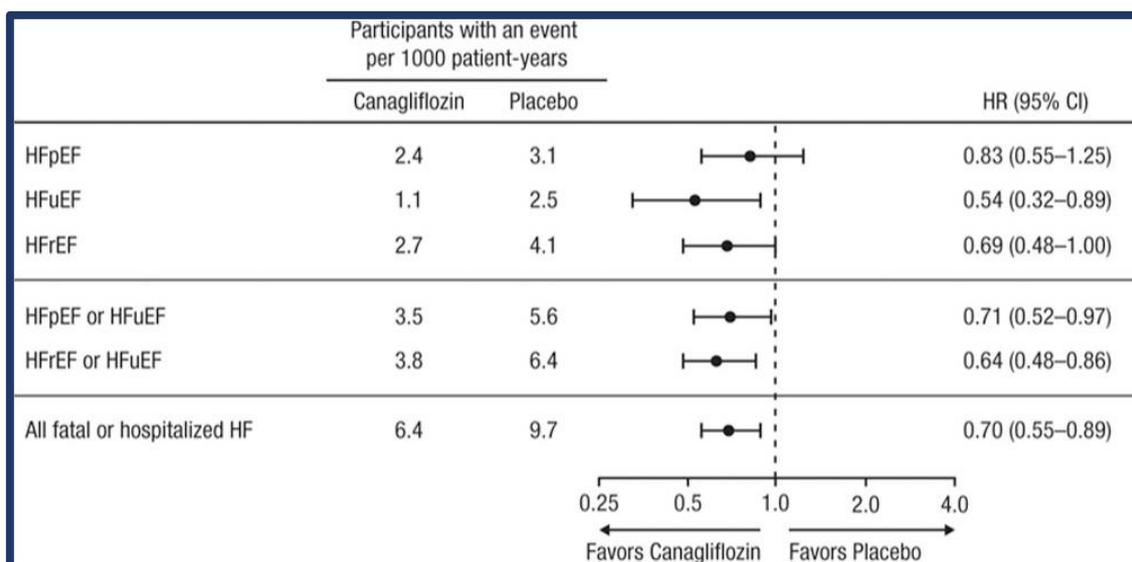
Los resultados de nuestra cohorte concuerdan con los reportados por otros casos en la literatura. En el análisis univariante se identificó la clase funcional NYHA previa, el ingreso previo por insuficiencia cardíaca y el nivel de NT-ProBNP al alta como predictores de riesgo para nuevos reingresos por insuficiencia cardíaca. El tratamiento con canagliflozina en cambio se comportó como factor protector. El análisis multivariante confirmó estos predictores.

Aunque los predictores distinguidos en nuestra cohorte ya habían sido reportados previamente, otros factores como la fibrilación auricular, el sexo, la edad o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica no se asociaron a un peor pronóstico en el seguimiento. Entre las posibles explicaciones, hay que tener en cuenta, que los diferentes modelos de riesgo en pacientes con insuficiencia cardíaca, comentados anteriormente, predecían mortalidad y no reingresos por insuficiencia cardíaca. Además, el número pequeño de pacientes de nuestra cohorte limita el poder estadístico para la predicción de eventos. En nuestro estudio se reclutaron 102 pacientes, y los grandes estudios poblacionales en este escenario cuenta con miles de pacientes. Finalmente, en nuestro caso, los pacientes están muy seleccionados, ya que sólo se incluyeron pacientes diabéticos y se excluyeron aquellos con insuficiencia renal crónica importante, lo que descarta otros posibles predictores como la creatinina sérica.

Mención aparte merece la fracción de eyección como factor pronóstico en la insuficiencia cardíaca. Clásicamente, la reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo se ha comportado como factor pronóstico independiente de mortalidad a lo largo del tiempo<sup>115,116</sup>. Se ha demostrado como el empeoramiento de la fracción de eyección a lo largo del tiempo y el pasar de una categoría a otra superior en el rango de la insuficiencia cardíaca confiere un peor pronóstico. Sin embargo, otros estudios recientes han reportado que esa diferencia es insignificante y que los pacientes catalogados en la categoría de

insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada también tienen un pronóstico nefasto en el transcurso de la enfermedad<sup>117,118</sup>. En el metaanálisis **MAGGIC**, comentado anteriormente, la fracción de eyección se comportó como un claro factor pronóstico. Por una parte, está claro que las terapias que en los últimos años han surgido como pilares del tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida han reducida considerablemente la mortalidad de estos pacientes y por otra, la mortalidad de los pacientes con fracción de eyección preservada es bastante más elevada de la que en un principio se pensaba.

Un subanálisis del estudio *CANVAS program*<sup>119</sup>, analizó las posibles diferencias del efecto de la canagliflozina dependiendo del espectro de la insuficiencia cardíaca (preservada versus reducida). Canagliflozina reducía el riesgo de eventos en insuficiencia cardíaca, pero sin diferencias significativas en ambos espectros de la insuficiencia cardíaca (**figura 18**). Hay que tener en cuenta que del total 10.142 pacientes incluidos en el estudio, tan solo se incluyeron en este subanálisis 101 en el grupo de preservada y 122 en el grupo de reducida, por lo que la potencia del estudio no es suficiente para sacar conclusiones robustas.



**Figura 18. Efecto de canagliflozina sobre eventos fatales y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca dependiendo del subtipo.** HF: heart failure; HFpEF: heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction; HFuEF: heart failure with unknown ejection fraction; HR: hazard ratio. *Tabla tomada Figtree GA, et al<sup>19</sup>.*

En otro subanálisis del estudio **DECLARE-TIMI 58**<sup>120</sup>, se analizó el efecto de la dapagliflozina en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (671 pacientes, 3,9%) y antecedentes de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección desconocida (1.316, 7,7%). Los resultados fueron que, si bien en ambos grupos se reducían los ingresos por insuficiencia cardíaca, tan solo se objetivó reducción de la mortalidad cardiovascular en aquellos pacientes con fracción de eyección reducida.

Con los datos reportados, no existe evidencia suficiente para afirmar que los inhibidores SGLT2 pueden ser más beneficiosos en un subtipo de la insuficiencia cardíaca respecto a otros. Lo que puede albergar esperanzas en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, en los que, hoy en día, ninguna terapia se ha demostrado cómo un pilar para el tratamiento de estos pacientes.

En nuestra cohorte, no se encontró ninguna diferencia en cuanto a reingresos por insuficiencia cardíaca de aquellos con una fracción de eyección menor o igual al 40% y aquellos con una fracción de eyección superior. Obviamente, con el número limitado de pacientes en la cohorte no se pueden sacar conclusiones robustas sobre estos hallazgos, pero sí cabe destacar, que el beneficio de la canagliflozina añadido al tratamiento de base se observaba independientemente de la fracción de eyección de los pacientes.

## **5.2 EFECTO DE LA CANAGLIFLOZINA SOBRE REINGRESOS POR INSUFICIENCIA CARDÍACA Y MORTALIDAD CARDIOVASCULAR.**

El principal resultado del presente estudio es que el tratamiento con canagliflozina tras el alta hospitalaria en pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca se asoció a una menor tasa de reingresos durante el seguimiento, con una mediana de seguimiento de 22 meses. El evento primario ocurrió en 13 pacientes (28,9%) en el grupo canagliflozina frente a 32 pacientes (56,1%) en el grupo control (HR: 0.45; 95% CI: 0.21–0.96;  $p < 0.039$ ). Las diferencias se mantuvieron constantes tras el análisis multivariante y el análisis mediante puntuación de propensiones.

La mortalidad cardiovascular también fue menor en el grupo canagliflozina, 9 pacientes (20%) fallecieron por causa cardiovascular en este grupo y 23 pacientes (40,4%) en el grupo control. Sin embargo, el estudio no fue diseñado para analizar estas diferencias en cuanto a mortalidad. También encontramos diferencias en el objetivo combinado reingresos por insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular (HR: 0.51; 95% CI: 0.27–0.95;  $p < 0.035$ ). Hasta la fecha y según nuestro conocimiento, ningún estudio ha evaluado los inhibidores SGLT2 tras el alta hospitalaria con un seguimiento tan largo.

El efecto de la canagliflozina sobre los reingresos por insuficiencia cardíaca impresiona que aparece en los primeros meses tras el alta hospitalaria, cómo se demuestra en las curvas de Kaplan-Meier. Esta separación tan temprana en las

curvas de supervivencia se puede explicar por los efectos diuréticos y natriuréticos y la mejora en las condiciones hemodinámicas cardíacas que produce la canagliflozina. SGLT1 y SGLT2 son responsables del 14% de la reabsorción total de NaCl y son los principales responsables del filtrado de la glucosa a través de la nefrona. Por esta razón, la inhibición de los SGLT2 genera una reducción del volumen intravascular y agua extracelular<sup>121</sup>. A pesar de esto, la separación de las curvas no solo se mantiene, si no que sigue separándose durante todo el primer año. Esta idea apoya que deben existir varios mecanismos para explicar el amplio beneficio cardiovascular de los inhibidores SGLT2<sup>122-124</sup>.

La tasa de reingresos en nuestra cohorte fue muy elevada, casi la mitad de los pacientes (44%) reingresaron por el mismo motivo durante el seguimiento. Estos datos se muestran acordes a los reportados por los grandes estudios poblacionales en insuficiencia cardíaca. La tasa de eventos tras un episodio de insuficiencia cardíaca es todavía extremadamente alta. En la literatura, la mayoría de los registros hablan de una tasa de reingresos del 25% en el primer mes y del 50% en los 6 meses siguientes<sup>125,126</sup>. Un reciente estudio de 2021, con un total de 6.669.313 pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca de un registro nacional de EE. UU, registraron un 18,2% de reingresos a los 30 días y un 31,2% a los 90 días del alta hospitalaria. Además, los pacientes que reingresaban tenían una mayor riesgo de mortalidad respecto a los pacientes que no reingresaban<sup>127</sup>. Como todo esto, se pone aún más de manifiesto la necesidad de unidades para la asistencia temprana de este tipo de pacientes, como las unidades de insuficiencia cardíaca, que se han demostrado eficaces a la hora de prevenir futuros reingresos y mejora en la calidad de vida de estos pacientes<sup>128</sup>.

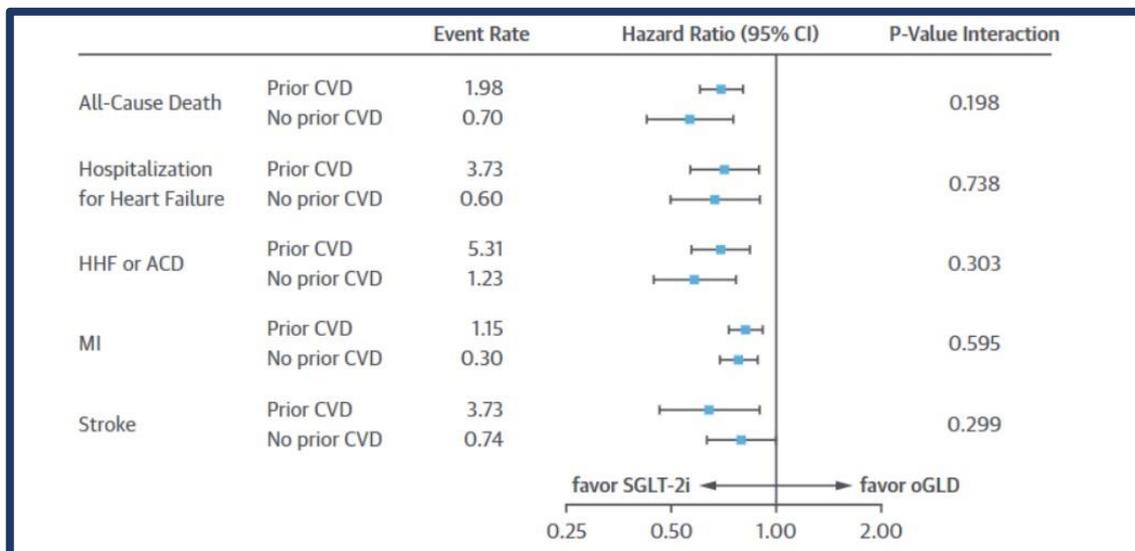
En el escenario clínico en el que nos encontramos, es decir, pacientes diabéticos ingresados por insuficiencia cardíaca aguda y que se ha añadido un inhibidor SGLT2, la evidencia disponible en la literatura es muy limitada. En el estudio que comentamos anteriormente con sotagliflozina (**SOLOIST-WHT**), el número de eventos fue similar a nuestra cohorte. De los 608 pacientes en el grupo sotagliflozina, 245 (40%) pacientes tuvieron el evento primario y 355

pacientes (58%) de 614 pacientes del grupo control con una mediana de seguimiento de 9 meses.

El presente estudio y los demás datos arrojados nos demuestran que el inicio de inhibidores SGLT2 de forma temprana o inmediatamente tras una hospitalización por insuficiencia cardíaca aguda es beneficioso para los pacientes. La incidencia de eventos adversos es muy baja. Los pacientes que discontinúan el tratamiento con inhibidores SGLT2 por hipoglucemias, empeoramiento de la función renal o hipotensión son anecdóticos. Por lo tanto, parece razonable pensar que el inicio temprano de estos fármacos, incluso durante la hospitalización, supone una oportunidad para mejorar el manejo de los pacientes con insuficiencia cardíaca y disminuir la tasa de reingresos por este mismo motivo.

Los grandes estudios de seguridad cardiovascular realizados con los inhibidores SGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina, ertugliflozina y empagliflozina) muestran unos resultados bastantes claros en cuanto a la variable de ingresos por insuficiencia cardíaca. A pesar de ser ensayos clínicos diseñados sólo para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y no en el ámbito de la insuficiencia cardíaca, todos ellos demostraron que disminuía de forma muy significativa los ingresos por insuficiencia cardíaca<sup>73-77</sup>. En cambios tan sólo, en el estudio **EMPA-REG OUTCOME** con empagliflozina, se demostró disminución de muerte cardiovascular durante el seguimiento. Cabe recordar que los pacientes incluidos en este último estudio eran pacientes de alto riesgo cardiovascular. A parte de estos estudios randomizados, otros registros han intentado analizar el efecto del inicio de inhibidores SGLT2 en la vida real. El estudio **CVD-Real 2**, que incluyó a 2.581.980 pacientes que iniciaron un nuevo antidiabético oral y en los que se entraban 249.348 pacientes a los que se le había añadido un inhibidor SGLT2. Compararon a aquellos pacientes a los que se le había añadido estos fármacos comparados con el resto de antidiabéticos orales. El 27% de los pacientes tenían enfermedad cardiovascular previa y ambos grupos estaban bien balanceados. A la mayoría de los pacientes tratados con inhibidores SGLT2 se le añadió dapagliflozina (75%). Los resultados fueron sorprendentes, como se muestra en la **figura 19**, con una media de seguimiento de 374 días, se observaron

diferencias significativas en los ingresos por insuficiencia cardíaca, muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio o ictus en favor de los inhibidores SGLT2<sup>129</sup>.



**Figura 19. Comparativa de los inhibidores iSGLT2 frente al resto de antidiabéticos orales en una cohorte de pacientes con diabetes mellitus tipo 2.** CVD: cardiovascular death; HHF: hospitalization for heart failure; ACD: all-cause death; MI: myocardial infarction. *Tabla tomada Kosiborod M, et al<sup>129</sup>.*

En los estudios dirigidos a pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida, **DAPA-HF y EMPEROR-Reduced**, los resultados también fueron claros en cuanto a la disminución en los ingresos por insuficiencia cardíaca<sup>87,88</sup>. Sin embargo, tan solo el estudio **DAPA-HF** con dapagliflozina demostró una reducción en la mortalidad cardiovascular. El único estudio hasta la fecha con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada (**EMPEROR-Preserved**), no logró demostrar una disminución en la mortalidad cardiovascular, pero sí en ingresos por insuficiencia cardíaca<sup>89</sup>.

Con todos estos datos se pone de manifiesto el potencial beneficio de los inhibidores SGLT2 en el ámbito de la insuficiencia cardíaca, prácticamente en todos los grupos. Parece que existe un efecto de clase que convierte a estos fármacos en un grupo terapéutico fundamental en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

### 5.3 EFECTO DE LA CANAGLIFLOZINA SOBRE LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS.

El uso de canagliflozina se asoció con una reducción en la concentración de niveles de NT-ProBNP durante el seguimiento de los pacientes de la cohorte. Como ya hemos comentado anteriormente, los niveles elevados de NT-ProBNP se han demostrado como un fuerte factor de riesgo para eventos durante el seguimiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Niveles elevados de este biomarcador se asocian con unas mayores presiones de llenado del ventrículo izquierdo, mayor progresión a insuficiencia cardíaca descompensada, peor remodelado cardíaco, hospitalizaciones y muerte<sup>130,131</sup>. El análisis mediante el procedimiento de medidas repetidas ANOVA ajustado por edad, sexo y nivel de NT-ProBNP al alta hospitalaria, demostraron una interacción entre el tratamiento con canagliflozina y tiempo de seguimiento ( $p = 0.004$ ). Los pacientes tratados con canagliflozina mostraron una reducción más pronunciada que el grupo control en los 3 primeros meses y esa reducción se mantuvo durante el seguimiento, a diferencia del grupo control en los que progresivamente iba aumentando la media de los valores del NT-ProBNP a los 6 meses y el año. Cabe reseñar, que los resultados reportados en nuestro estudio pueden estar influenciados, en primer lugar, por la gran variabilidad en los niveles de NT-ProBNP y, en segundo lugar, por la menor incidencia de reingresos por insuficiencia cardíaca en el grupo tratado con canagliflozina.

El efecto de la canagliflozina en biomarcadores como el NT-ProBNP ha sido muy poco estudiado y tenemos muy poca información al respecto. Un subanálisis del estudio **CANVAS**<sup>132</sup>, analizó el posible efecto de este fármaco en los niveles de NT-ProBNP, los resultados que arrojaron fue que la canagliflozina se asoció a una reducción de los niveles de NT-ProBNP al año y a los 6 años del inicio del tratamiento. Hay que tener en cuenta, que la media de concentración de NT-ProBNP fue de 91 pg/ml y los pacientes

incluidos en el estudio eran diabéticos si tener por qué haber sido diagnosticados previamente de insuficiencia cardíaca. Además, los pacientes con un nivel de NT-ProBNP  $\geq 125$  pg/ml, tenían mayor riesgo de ingresar por insuficiencia cardíaca, del objetivo combinado de mortalidad cardiovascular e insuficiencia cardíaca y de mortalidad por cualquier causa. Lo que pone de manifiesto que, la reducción en las concentraciones de NT-ProBNP lleva en paralelo una mejora clínica y un menor riesgo de eventos cardiovasculares mayores en nuestros pacientes.

El estudio **CANDLE**<sup>95</sup>, que aleatorizó a pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y diabetes mellitus tipo 2 a canagliflozina 100 mg o glimepirida (dosis de inicio 0,5 mg), no mostró diferencias significativas en ambos grupos en el análisis de la concentración de NT-ProBNP tras 24 semanas de inicio del tratamiento, con una media de concentración de NT-ProBNP en el grupo canagliflozina de 245,5 pg/ml y en el grupo control de 263 pg/ml.

Un análisis posterior del **EMPEROR-Reduced**, observó que los niveles de NT-ProBNP basales se asociaron con un mayor número de eventos adversos renales y en insuficiencia cardíaca, sin embargo, el beneficio de la empagliflozina se mantuvo sin importar el nivel del NT-ProBNP basal del paciente<sup>133</sup>.

Para nuestro conocimiento, este es el único estudio que evalúa el efecto de la canagliflozina sobre los niveles de NT-ProBNP en pacientes diabéticos tras un episodio de insuficiencia cardíaca aguda y con niveles de este biomarcador significativamente elevados y con un seguimiento tan elevado, de casi dos años.

## **6) CONCLUSIONES**



## CONCLUSIONES

### OBJETIVO PRINCIPAL

La incidencia de reingresos por insuficiencia cardíaca en una cohorte de pacientes diabéticos fue muy elevada. El uso de canagliflozina se asoció de forma significativa con una reducción de reingresos por insuficiencia cardíaca tanto en el primer año con al final de seguimiento.

### Objetivos secundarios

1. Los pacientes diabéticos ingresados por insuficiencia cardíaca incluidos en la cohorte tenían una edad no muy avanzada, con un índice de masa corporal elevado y con comorbilidades importantes asociadas. Poco más del 50% de los pacientes fueron catalogados de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Las concentraciones de NT-ProBNP al ingreso fueron notablemente elevadas.
2. Los predictores de reingresos por insuficiencia cardíaca fueron la clase funcional NYHA previa, ingreso previo por insuficiencia cardíaca y la concentración de NT-ProBNP. La canagliflozina se demostró como factor protector para los reingresos por insuficiencia cardíaca.
3. La incidencia de eventos como la muerte cardiovascular y el ingreso por insuficiencia cardíaca fue muy elevada en la cohorte. Canagliflozina al alta hospitalaria se asoció con una disminución significativa en el objetivo compuesto de muerte cardiovascular y reingresos por insuficiencia cardíaca.

4. Los pacientes que recibieron canagliflozina tras el alta hospitalaria mostraron una reducción mayor de la concentración de péptidos natriuréticos como el NT-ProBNP. Se demostró una asociación inversa entre el uso de canagliflozina y los niveles de NT-ProBNP durante el seguimiento.
5. El uso de canagliflozina no se asoció de manera significativa con una reducción de la hemoglobina glicosilada durante el seguimiento.
6. La canagliflozina fue bien tolerada por la amplia mayoría de los pacientes y no se registraron ningún evento grave asociado. De igual manera, no se objetivaron mayor número de amputaciones en el grupo canagliflozina.

## **7) BIBLIOGRAFÍA**



1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*. Sep 21 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
2. *Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine*. Tenth edition. ed. Elsevier/Saunders; 2015.
3. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC heart failure*. Sep 2014;1(1):4-25. doi:10.1002/ehf2.12005
4. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. Jan 26 2016;133(4):e38-360. doi:10.1161/cir.0000000000000350
5. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Cardiac failure review*. Apr 2017;3(1):7-11. doi:10.15420/cfr.2016:25:2
6. Ceia F, Fonseca C, Mota T, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *European journal of heart failure*. Aug 2002;4(4):531-9. doi:10.1016/s1388-9842(02)00034-x
7. Gomez-Soto FM, Andrey JL, Garcia-Egido AA, et al. Incidence and mortality of heart failure: a community-based study. *International journal of cardiology*. Aug 18 2011;151(1):40-5. doi:10.1016/j.ijcard.2010.04.055
8. Ohlmeier C, Mikolajczyk R, Frick J, Prütz F, Haverkamp W, Garbe E. Incidence, prevalence and 1-year all-cause mortality of heart failure in Germany: a study based on electronic healthcare data of more than six million persons. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. Aug 2015;104(8):688-96. doi:10.1007/s00392-015-0841-4

9. Zarrinkoub R, Wettermark B, Wändell P, et al. The epidemiology of heart failure, based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. *European journal of heart failure*. Sep 2013;15(9):995-1002. doi:10.1093/eurjhf/hft064
10. Buja A, Solinas G, Visca M, et al. Prevalence of Heart Failure and Adherence to Process Indicators: Which Socio-Demographic Determinants are Involved? *International journal of environmental research and public health*. Feb 19 2016;13(2):238. doi:10.3390/ijerph13020238
11. Shimokawa H, Miura M, Nochioka K, Sakata Y. Heart failure as a general pandemic in Asia. *European journal of heart failure*. Sep 2015;17(9):884-92. doi:10.1002/ejhf.319
12. Hu SS, Kong LZ, Gao RL, et al. Outline of the report on cardiovascular disease in China, 2010. *Biomedical and environmental sciences : BES*. Jun 2012;25(3):251-6. doi:10.3967/0895-3988.2012.03.001
13. Konishi M, Ishida J, Springer J, et al. Heart failure epidemiology and novel treatments in Japan: facts and numbers. *ESC heart failure*. Sep 2016;3(3):145-151. doi:10.1002/ehf2.12103
14. Huffman MD, Prabhakaran D. Heart failure: epidemiology and prevention in India. *The National medical journal of India*. Sep-Oct 2010;23(5):283-8.
15. Sahle BW, Owen AJ, Mutowo MP, Krum H, Reid CM. Prevalence of heart failure in Australia: a systematic review. *BMC cardiovascular disorders*. Feb 6 2016;16:32. doi:10.1186/s12872-016-0208-4
16. Ciapponi A, Alcaraz A, Calderón M, et al. Burden of Heart Failure in Latin America: A Systematic Review and Meta-analysis. *Revista española de cardiología (English ed)*. Nov 2016;69(11):1051-1060. doi:10.1016/j.rec.2016.04.054

17. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *The New England journal of medicine*. Oct 31 2002;347(18):1397-402. doi:10.1056/NEJMoa020265
18. Najafi F, Jamrozik K, Dobson AJ. Understanding the 'epidemic of heart failure': a systematic review of trends in determinants of heart failure. *European journal of heart failure*. May 2009;11(5):472-9. doi:10.1093/eurjhf/hfp029
19. Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. May 1997;90(5):335-9. doi:10.1093/qjmed/90.5.335
20. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation*. Dec 20 2011;124(25):2865-73. doi:10.1161/circulationaha.111.019216
21. Mant J, Doust J, Roalfe A, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health technology assessment (Winchester, England)*. Jul 2009;13(32):1-207, iii. doi:10.3310/hta13320
22. Maisel A, Mueller C, Adams K, Jr., et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *European journal of heart failure*. Sep 2008;10(9):824-39. doi:10.1016/j.ejheart.2008.07.014
23. Hildebrandt P, Collinson PO. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing to assist the diagnostic evaluation of heart failure in symptomatic primary care patients. *The American journal of cardiology*. Feb 4 2008;101(3a):25-8. doi:10.1016/j.amjcard.2007.11.016

24. Lancellotti P, Galderisi M, Edvardsen T, et al. Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study. *European heart journal Cardiovascular Imaging*. Sep 1 2017;18(9):961-968. doi:10.1093/ehjci/jex067
25. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal Cardiovascular Imaging*. Dec 1 2017;18(12):1301-1310. doi:10.1093/ehjci/jex244
26. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England)*. Nov 10 2018;392(10159):1789-1858. doi:10.1016/s0140-6736(18)32279-7
27. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. Jul 2008;9(4):415-37. doi:10.1093/ejechocard/jen175
28. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of Imaging Techniques for Diagnosis, Prognosis and Management of Heart Failure Patients: Cardiac Magnetic Resonance. *Current heart failure reports*. Aug 2015;12(4):276-83. doi:10.1007/s11897-015-0261-9
29. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. *JACC Heart failure*. Aug 2019;7(8):709-716. doi:10.1016/j.jchf.2019.04.010

30. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European heart journal*. Jan 14 2020;41(3):407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
31. Desai AS, Stevenson LW. Rehospitalization for Heart Failure. 2012;126(4):501-506. doi:doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.125435
32. Su A, Al'Aref SJ, Beecy AN, Min JK, Karas MG. Clinical and Socioeconomic Predictors of Heart Failure Readmissions: A Review of Contemporary Literature. *Mayo Clinic proceedings*. Jul 2019;94(7):1304-1320. doi:10.1016/j.mayocp.2019.01.017
33. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *American heart journal*. Aug 2007;154(2):260-6. doi:10.1016/j.ahj.2007.01.041
34. Arora S, Patel P, Lahewala S, et al. Etiologies, Trends, and Predictors of 30-Day Readmission in Patients With Heart Failure. *The American journal of cardiology*. Mar 1 2017;119(5):760-769. doi:10.1016/j.amjcard.2016.11.022
35. Cowie MR, Mendez GF. BNP and congestive heart failure. *Progress in cardiovascular diseases*. Jan-Feb 2002;44(4):293-321. doi:10.1053/pcad.2002.24599
36. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *European heart journal*. Jun 14 2015;36(23):1437-44. doi:10.1093/eurheartj/ehv010
37. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *The New England journal of medicine*. Dec 17 2009;361(25):2436-48. doi:10.1056/NEJMoa0908355

38. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency†. *European heart journal*. Mar 14 2015;36(11):657-68. doi:10.1093/eurheartj/ehu385
39. Volpe M, Battistoni A, Rubattu S. Natriuretic peptides in heart failure: Current achievements and future perspectives. *International journal of cardiology*. Apr 15 2019;281:186-189. doi:10.1016/j.ijcard.2018.04.045
40. Atlas SA, Kleinert HD, Camargo MJ, et al. Purification, sequencing and synthesis of natriuretic and vasoactive rat atrial peptide. *Nature*. Jun 21-27 1984;309(5970):717-9. doi:10.1038/309717a0
41. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. Mar 3 1988;332(6159):78-81. doi:10.1038/332078a0
42. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *European journal of heart failure*. Mar 15 2004;6(3):261-8. doi:10.1016/j.ejheart.2004.01.004
43. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *The New England journal of medicine*. Aug 19 1999;341(8):577-85. doi:10.1056/nejm199908193410806
44. Maisel AS, Duran JM, Wettersten N. Natriuretic Peptides in Heart Failure: Atrial and B-type Natriuretic Peptides. *Heart failure clinics*. Jan 2018;14(1):13-25. doi:10.1016/j.hfc.2017.08.002
45. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England journal of medicine*. Sep 11 2014;371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077

46. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Current cardiology reports*. Mar 4 2019;21(4):21. doi:10.1007/s11886-019-1107-y
47. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *Journal of the American College of Cardiology*. May 26 2009;53(21):1925-32. doi:10.1016/j.jacc.2008.12.068
48. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *Jama*. Jan 1 2003;289(1):76-9. doi:10.1001/jama.289.1.76
49. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*. May 2018;20(5):853-872. doi:10.1002/ejhf.1170
50. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes care*. Mar 2005;28(3):612-6. doi:10.2337/diacare.28.3.612
51. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes care*. Sep 2001;24(9):1614-9. doi:10.2337/diacare.24.9.1614
52. Preiss D, Zetterstrand S, McMurray JJ, et al. Predictors of development of diabetes in patients with chronic heart failure in the Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Diabetes care*. May 2009;32(5):915-20. doi:10.2337/dc08-1709

53. Vermes E, Ducharme A, Bourassa MG, Lessard M, White M, Tardif JC. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation*. Mar 11 2003;107(9):1291-6. doi:10.1161/01.cir.0000054611.89228.92
54. Bell DS. Functional class in patients with heart failure is associated with the development of diabetes. *The American journal of medicine*. Oct 1 2003;115(5):412; author reply 412. doi:10.1016/s0002-9343(03)00392-9
55. Komajda M, McMurray JJ, Beck-Nielsen H, et al. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *European heart journal*. Apr 2010;31(7):824-31. doi:10.1093/eurheartj/ehp604
56. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet (London, England)*. Sep 29 2007;370(9593):1129-36. doi:10.1016/s0140-6736(07)61514-1
57. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. Oct 3 2013;369(14):1317-26. doi:10.1056/NEJMoa1307684
58. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. Oct 3 2013;369(14):1327-35. doi:10.1056/NEJMoa1305889
59. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. Jul 16 2015;373(3):232-42. doi:10.1056/NEJMoa1501352

60. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *Jama*. Jan 1 2019;321(1):69-79. doi:10.1001/jama.2018.18269
61. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *European heart journal*. May 2008;29(10):1224-40. doi:10.1093/eurheartj/ehn156
62. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *The New England journal of medicine*. Jul 26 2012;367(4):319-28. doi:10.1056/NEJMoa1203858
63. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *The New England journal of medicine*. Dec 3 2015;373(23):2247-57. doi:10.1056/NEJMoa1509225
64. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. Jul 28 2016;375(4):311-22. doi:10.1056/NEJMoa1603827
65. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. Nov 10 2016;375(19):1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141
66. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. Sep 28 2017;377(13):1228-1239. doi:10.1056/NEJMoa1612917
67. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular

disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. Oct 27 2018;392(10157):1519-1529. doi:10.1016/s0140-6736(18)32261-x

68. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. Jul 13 2019;394(10193):121-130. doi:10.1016/s0140-6736(19)31149-3

69. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. Aug 29 2019;381(9):841-851. doi:10.1056/NEJMoa1901118

70. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The lancet Diabetes & endocrinology*. Oct 2019;7(10):776-785. doi:10.1016/s2213-8587(19)30249-9

71. Gager GM, Gelbenegger G, Jilma B, et al. Cardiovascular Outcome in Patients Treated With SGLT2 Inhibitors for Heart Failure: A Meta-Analysis. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021;8:691907. doi:10.3389/fcvm.2021.691907

72. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nature reviews Cardiology*. Dec 2020;17(12):761-772. doi:10.1038/s41569-020-0406-8

73. Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. Mar 17 2016;374(11):1094. doi:10.1056/NEJMc1600827

74. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. Nov 23 2017;377(21):2099. doi:10.1056/NEJMc1712572
75. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. Jan 24 2019;380(4):347-357. doi:10.1056/NEJMoa1812389
76. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *The New England journal of medicine*. Jun 13 2019;380(24):2295-2306. doi:10.1056/NEJMoa1811744
77. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. Oct 8 2020;383(15):1425-1435. doi:10.1056/NEJMoa2004967
78. Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D, et al. Improvement in Cardiovascular Outcomes With Empagliflozin Is Independent of Glycemic Control. *Circulation*. Oct 23 2018;138(17):1904-1907. doi:10.1161/circulationaha.118.035759
79. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)*. Jan 13 2021;372:m4573. doi:10.1136/bmj.m4573
80. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, 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. doi:10.1371/journal.pone.0166125

81. Burns KD, Cherney D. Renal Angiotensinogen and Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition: Insights from Experimental Diabetic Kidney Disease. *American journal of nephrology*. 2019;49(4):328-330. doi:10.1159/000499598
82. Vallon V, Richter K, Blantz RC, Thomson S, Osswald H. Glomerular hyperfiltration in experimental diabetes mellitus: potential role of tubular reabsorption. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. Dec 1999;10(12):2569-76. doi:10.1681/asn.V10122569
83. Bae JH, Park EG, Kim S, Kim SG, Hahn S, Kim NH. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Scientific reports*. Sep 10 2019;9(1):13009. doi:10.1038/s41598-019-49525-y
84. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. *Diabetes care*. Jul 2016;39(7):1108-14. doi:10.2337/dc16-0330
85. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*. Dec 2015;17(12):1180-93. doi:10.1111/dom.12572
86. Lan NSR, Fegan PG, Yeap BB, Dwivedi G. The effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on left ventricular function: current evidence and future directions. *ESC heart failure*. Oct 2019;6(5):927-935. doi:10.1002/ehf2.12505
87. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England*

*journal of medicine.* Nov 21 2019;381(21):1995-2008.  
doi:10.1056/NEJMoa1911303

88. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *The New England journal of medicine.* Oct 8 2020;383(15):1413-1424. doi:10.1056/NEJMoa2022190

89. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine.* Oct 14 2021;385(16):1451-1461. doi:10.1056/NEJMoa2107038

90. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, 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). *European journal of heart failure.* Apr 2020;22(4):713-722. doi:10.1002/ejhf.1713

91. Tromp J, Ponikowski P, Salsali A, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial. *European journal of heart failure.* May 2021;23(5):826-834. doi:10.1002/ejhf.2137

92. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the CANVAS Program. *Circulation.* Jul 31 2018;138(5):458-468. doi:10.1161/circulationaha.118.034222

93. Januzzi JL, Jr., Butler J, Jarolim P, et al. Effects of Canagliflozin on Cardiovascular Biomarkers in Older Adults With Type 2 Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology.* Aug 8 2017;70(6):704-712. doi:10.1016/j.jacc.2017.06.016

94. Sarraju A, Li J, Cannon CP, et al. Effects of canagliflozin on cardiovascular, renal, and safety outcomes in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease according to history of heart failure: Results from the

CREDENCE trial. *American heart journal*. Mar 2021;233:141-148. doi:10.1016/j.ahj.2020.12.008

95. Tanaka A, Hisauchi I, Taguchi I, et al. Effects of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure: a randomized trial (CANDLE). *ESC heart failure*. Aug 2020;7(4):1585-1594. doi:10.1002/ehf2.12707

96. Kligfield P, Gettes LS, Bailey JJ, et al. Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. 2007;115(10):1306-1324. doi:doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.180200

97. Joshi SS, Singh T, Newby DE, Singh J. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy: mechanisms of action in heart failure. *Heart (British Cardiac Society)*. Feb 26 2021;107(13):1032-8. doi:10.1136/heartjnl-2020-318060

98. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. Jan 30 2003;348(5):383-93. doi:10.1056/NEJMoa021778

99. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ (Clinical research ed)*. Aug 12 2000;321(7258):405-12. doi:10.1136/bmj.321.7258.405

100. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *The New England journal of medicine*. Jun 14 2007;356(24):2457-71. doi:10.1056/NEJMoa072761

101. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, Metformin, and Outcomes in Older Patients

With Diabetes and Heart Failure. 2005;111(5):583-590.  
doi:doi:10.1161/01.CIR.0000154542.13412.B1

102. Requena-Ibáñez JA, Santos-Gallego CG, Badimón JJ. SGLT2i in heart failure: can their benefits be expanded across the entire spectrum of ejection fraction? *Revista española de cardiología (English ed)*. Jul 8 2022;doi:10.1016/j.rec.2022.04.019

103. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The lancet Diabetes & endocrinology*. Nov 2019;7(11):845-854. doi:10.1016/s2213-8587(19)30256-6

104. Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England)*. Sep 28 2019;394(10204):1145-1158. doi:10.1016/s0140-6736(19)30427-1

105. Tromp J, Bamadhaj S, Cleland JGF, et al. Post-discharge prognosis of patients admitted to hospital for heart failure by world region, and national level of income and income disparity (REPORT-HF): a cohort study. *The Lancet Global health*. Mar 2020;8(3):e411-e422. doi:10.1016/s2214-109x(20)30004-8

106. Metra M, Teerlink JR, Cotter G, et al. Effects of Serelaxin in Patients with Acute Heart Failure. *The New England journal of medicine*. Aug 22 2019;381(8):716-726. doi:10.1056/NEJMoa1801291

107. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. 2020;384(2):117-128. doi:10.1056/NEJMoa2030183

108. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational

randomized trial. *Nature medicine*. Mar 2022;28(3):568-574. doi:10.1038/s41591-021-01659-1

109. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting Mortality Among Patients Hospitalized for Heart Failure Derivation and Validation of a Clinical Model. *Jama*. 2003;290(19):2581-2587. doi:10.1001/jama.290.19.2581 %J JAMA

110. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. Mar 21 2006;113(11):1424-33. doi:10.1161/circulationaha.105.584102

111. Senni M, Parrella P, De Maria R, et al. Predicting heart failure outcome from cardiac and comorbid conditions: the 3C-HF score. *International journal of cardiology*. Feb 20 2013;163(2):206-11. doi:10.1016/j.ijcard.2011.10.071

112. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *European heart journal*. Jan 2006;27(1):65-75. doi:10.1093/eurheartj/ehi555

113. O'Connor CM, Whellan DJ, Wojdyla D, et al. Factors related to morbidity and mortality in patients with chronic heart failure with systolic dysfunction: the HF-ACTION predictive risk score model. *Circulation Heart failure*. Jan 2012;5(1):63-71. doi:10.1161/circheartfailure.111.963462

114. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *European heart journal*. May 2013;34(19):1404-13. doi:10.1093/eurheartj/ehs337

115. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 Study. 2017;19(10):1258-1269. doi:https://doi.org/10.1002/ejhf.807

116. Rastogi A, Novak E, Platts AE, Mann DL. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction. 2017;19(12):1597-1605. doi:<https://doi.org/10.1002/ejhf.879>
117. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, et al. A Contemporary Appraisal of the Heart Failure Epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Internal Medicine*. 2015;175(6):996-1004. doi:10.1001/jamainternmed.2015.0924 %J JAMA Internal Medicine
118. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart failure*. Aug 2018;6(8):678-685. doi:10.1016/j.jchf.2018.03.006
119. Figtree GA, Rådholm K, Barrett TD, et al. Effects of Canagliflozin on Heart Failure Outcomes Associated With Preserved and Reduced Ejection Fraction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. May 28 2019;139(22):2591-2593. doi:10.1161/circulationaha.119.040057
120. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. May 28 2019;139(22):2528-2536. doi:10.1161/circulationaha.119.040130
121. Gronda E, Jessup M, Iacoviello M, Palazzuoli A, Napoli C. Glucose Metabolism in the Kidney: Neurohormonal Activation and Heart Failure Development. *J Am Heart Assoc*. Dec 2020;9(23):e018889. doi:10.1161/jaha.120.018889
122. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. Oct 2018;61(10):2108-2117. doi:10.1007/s00125-018-4670-7
123. Verma S, McMurray JJV, Cherney DZI. The Metabolodiuretic Promise of Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 Inhibition: The Search

for the Sweet Spot in Heart Failure. *JAMA cardiology*. Sep 1 2017;2(9):939-940. doi:10.1001/jamacardio.2017.1891

124. Santos-Gallego CG, Ibanez JAR, Antonio RS, et al. EMPAGLIFLOZIN INDUCES A MYOCARDIAL METABOLIC SHIFT FROM GLUCOSE CONSUMPTION TO KETONE METABOLISM THAT MITIGATES ADVERSE CARDIAC REMODELING AND IMPROVES MYOCARDIAL CONTRACTILITY. 2018;71(11\_Supplement):A674-A674. doi:doi:10.1016/S0735-1097(18)31215-4

125. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. Mar 3 2020;141(9):e139-e596. doi:10.1161/cir.0000000000000757

126. van Walraven C, Jennings A, Forster AJ. A meta-analysis of hospital 30-day avoidable readmission rates. *Journal of evaluation in clinical practice*. Dec 2012;18(6):1211-8. doi:10.1111/j.1365-2753.2011.01773.x

127. Khan MS, Sreenivasan J, Lateef N, et al. Trends in 30- and 90-Day Readmission Rates for Heart Failure. 2021;14(4):e008335. doi:doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008335

128. Gupta A, Allen LA, Bhatt DL, et al. Association of the Hospital Readmissions Reduction Program Implementation With Readmission and Mortality Outcomes in Heart Failure. *JAMA cardiology*. Jan 1 2018;3(1):44-53. doi:10.1001/jamacardio.2017.4265

129. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, et al. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *Journal of the American College of Cardiology*. Jun 12 2018;71(23):2628-2639. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.009

130. Januzzi JL, Jr., Ahmad T, Mulder H, et al. Natriuretic Peptide Response and Outcomes in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection

Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. Sep 3 2019;74(9):1205-1217. doi:10.1016/j.jacc.2019.06.055

131. Januzzi JL, Jr., Prescott MF, Butler J, et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Jama*. Sep 17 2019;322(11):1085-1095. doi:10.1001/jama.2019.12821

132. Januzzi JL, Jr., Xu J, Li J, et al. Effects of Canagliflozin on Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide: Implications for Cardiovascular Risk Reduction. *Journal of the American College of Cardiology*. Nov 3 2020;76(18):2076-2085. doi:10.1016/j.jacc.2020.09.004

133. Januzzi JL, Jr., Zannad F, Anker SD, et al. Prognostic Importance of NT-proBNP and Effect of Empagliflozin in the EMPEROR-Reduced Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. Sep 28 2021;78(13):1321-1332. doi:10.1016/j.jacc.2021.07.046

