



Categoría: Congreso de la Fundación Salud, Ciencia y Tecnología 2023

REVIEW

Gliflozins, a new hope for heart failure? systematic review

Gliflozinas, ¿Una nueva Esperanza para la insuficiencia cardíaca? Revisión sistemática

Ana Beatriz Golin Brustolin¹, Rafael Porcile¹.

¹Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud - Universidad Abierta Interamericana, Argentina.


Citar como: Golin Brustolin AB, Porcile R. Gliflozins, a new hope for heart failure? systematic review. SCT Proceedings in Interdisciplinary Insights and Innovations. 2023; 1:166. DOI: <https://doi.org/10.56294/piii2023166>

Recibido: 14-08-2023

Revisado: 16-10-2023

Aceptado: 17-11-2023

Publicado: 18-11-2023

Editor: Rafael Romero-Carazas 

ABSTRACT

Background: Heart Failure (HF) is a public health problem with high morbidity and mortality rates, as well as resource consumption. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT-2 inhibitors), originally developed for type 2 diabetes, have become an attractive therapeutic option for HF. Recent studies have shown that gliflozins, a type of SGLT-2 inhibitor, reduce the risk of cardiovascular death and hospitalization for HF compared to placebo. Further studies are needed to confirm these findings and establish their place in the current therapy for HF. Material and methods: A systematic review of studies published in PUBMED evaluating the use of gliflozins, a subtype of InSGLT-2, in patients with heart failure was performed. Results: Based on the articles analyzed, a total of 25,960 patients with heart failure were included, who were studied in 4 different studies. Conclusion: The use of gliflozins in patients with heart failure was found to be associated with a significant reduction in the risk of cardiovascular death, hospitalization for heart failure, and adverse cardiovascular events compared with placebo.

Keywords: Heart Failure; Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors; Heart Failure/Mortality; Systematic Review; Diabetes Mellitus, Type 2/drug therapy.

RESUMEN

Introducción: La Insuficiencia Cardíaca (IC) es un problema de salud pública con alta morbimortalidad y consumo de recursos. Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (InSGLT-2), originalmente desarrollados para diabetes tipo 2, se han convertido en una opción terapéutica atractiva para la IC. Estudios recientes han demostrado que las gliflozinas, un tipo de InSGLT-2, reducen el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por IC en comparación con placebo. Se necesitan más

estudios para confirmar estos hallazgos y establecer su lugar en la terapia actual de la IC. Material y métodos: Se realizó una revisión sistemática de los estudios publicados en PUBMED que evalúan el uso de las gliflozinas, un subtipo de InSGLT-2, en pacientes con insuficiencia cardíaca. Resultados: En base a los artículos analizados, se incluyó un total de 25960 pacientes con insuficiencia cardíaca, que fueron estudiados en 4 estudios diferentes. Conclusión: Se encontró que el uso de gliflozinas en pacientes con insuficiencia cardíaca se asoció con una reducción significativa en el riesgo de muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca y eventos cardiovasculares adversos en comparación con el placebo.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca; Inhibidores del transportador 2 de sodio-glucosa; Insuficiencia cardíaca/mortalidad; Revisión sistemática; Diabetes mellitus, tipo 2/terapia farmacológica.

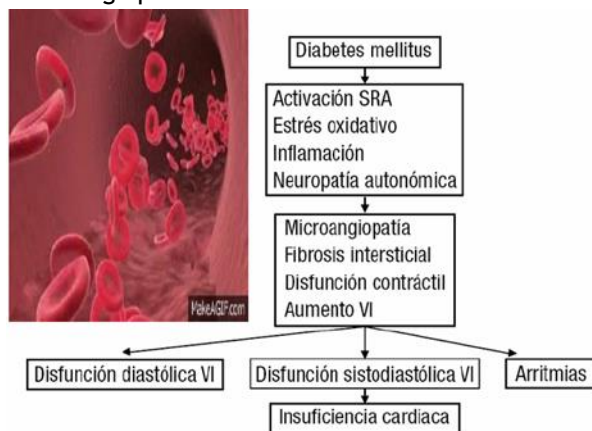
INTRODUCCIÓN

La Insuficiencia Cardíaca (IC) es una afección crónica y progresiva que representa un importante problema de salud pública debido a su alta prevalencia, morbimortalidad y consumo de recursos en todo el mundo. A pesar de los avances en el tratamiento de la IC en las últimas décadas, todavía existe una necesidad de encontrar nuevas terapias que mejoren los resultados clínicos y reduzcan la morbimortalidad en estos pacientes. [1-20]

En este contexto, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (InSGLT-2) se han convertido en una opción terapéutica cada vez más atractiva para el tratamiento de la IC. Las gliflozinas son un tipo de InSGLT-2 que se desarrollaron inicialmente como hipoglucemiantes orales para el tratamiento de la diabetes tipo 2, pero estudios recientes han demostrado su eficacia en el tratamiento de la IC. [21-22]

Un metaanálisis reciente que incluyó seis ensayos clínicos aleatorizados con un total de más de 12.000 pacientes con IC, evaluó el efecto de las gliflozinas sobre los resultados clínicos. Los resultados mostraron una reducción significativa del riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por IC en comparación con el placebo. "Los estudios clínicos recientes han demostrado que las gliflozinas reducen el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular establecida. Además, se ha demostrado que el tratamiento con gliflozinas mejora la función ventricular y reduce la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) con o sin DM2" [23].

Es importante entender que la diabetes puede llevar a la insuficiencia cardíaca a través de la microangiopatía.



Fuente: Rafael Porcile, CO-AUTOR 2023

Además, otro estudio reciente que evaluó el efecto de la dapagliflozina en pacientes con IC y fracción de eyección reducida (IC-FEr) encontró una reducción significativa del riesgo de hospitalización por IC y muerte cardiovascular, así como una mejora en la calidad de vida relacionada con la salud. "Las gliflozinas tienen efectos beneficiosos sobre la función cardíaca y renal en pacientes con DM2 e IC. Estos efectos se han demostrado en ensayos clínicos aleatorizados, que sugieren que las gliflozinas pueden tener un papel importante en la prevención y el tratamiento de la IC en pacientes con DM2" [24].

En una revisión sistemática y meta-análisis reciente (2021), Los autores encontraron que los SGLT2 demostraron beneficios significativos en la prevención de eventos cardiovasculares y renales en pacientes con diabetes tipo 2, tanto en la prevención primaria como en la secundaria. Además, se identificaron diferencias en los efectos de los diferentes tipos de SGLT2 y en la magnitud de los beneficios entre los ensayos clínicos. Los resultados sugieren que los SGLT2 pueden ser una opción importante para el manejo de la diabetes tipo 2 y la prevención de complicaciones cardiovasculares y renales. "Los estudios han demostrado que el tratamiento con gliflozinas mejora la función diastólica y sistólica del ventrículo izquierdo en pacientes con DM2 e IC, y también reduce el riesgo de hospitalización por IC y la mortalidad relacionada con la IC. Estos hallazgos sugieren que las gliflozinas tienen un potencial terapéutico importante en el tratamiento de la IC" [25]

Estos hallazgos sugieren que las gliflozinas pueden ser una terapia prometedora para el tratamiento de la IC, especialmente en pacientes con IC-FEr, que es una forma particularmente grave de la enfermedad. Por lo tanto, se necesitan más estudios para evaluar el papel de las gliflozinas en el tratamiento de la IC y para establecer su lugar en la terapia actual de la IC.

En resumen, aunque los InSGLT-2 fueron inicialmente desarrollados como hipoglucemiantes orales para el tratamiento de la diabetes tipo 2, estudios recientes han demostrado que estos fármacos pueden reducir la morbimortalidad en pacientes con IC y mejorar la calidad de vida relacionada con la salud. Los resultados de estos estudios sugieren que las gliflozinas pueden convertirse en una terapia prometedora para el tratamiento de la IC, especialmente en pacientes con IC-FEr, aunque se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos y establecer su lugar en la terapia actual de la IC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de los estudios publicados en PUBMED que evalúan el uso de las gliflozinas, un subtipo de InSGLT-2, en pacientes con insuficiencia cardíaca.

La estrategia de búsqueda utilizada fue la siguiente:

Pubmed: "SGLT2 Inhibitors" [Mesh] AND "Heart Failure" [Mesh], "Non-diabetic Patients" [Mesh] AND "SGLT2 Inhibitors" [Mesh], "Hospitalization" [Mesh], AND "Heart Failure" [Mesh],
ScienceDirect: "SGLT2 Inhibitors" "Heart Failure". "Hospitalization for Heart Failure"
Scopus: TS=("SGLT2 Inhibitors" AND "Heart Failure")

Criterios de inclusión

Para esto se incluyeron artículos con pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, tratados con fármacos del tipo InSGLT-2.

Criterios de exclusión

Se excluyeron pacientes con comorbilidades cardíacas que alteren resultados pronósticos de insuficiencia cardíaca tales como: síndrome takotsubo, insuficiencia renal crónica y diabetes no controlada.

RESULTADOS

En base a los artículos analizados, se incluyó un total de 25960 pacientes con insuficiencia cardíaca, que fueron estudiados en 4 estudios diferentes.

En el artículo (26) donde se analizan 4744 pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (con y sin diabetes) tratados con dapagliflozina, se concluye que existe menor riesgo de empeoramiento al ser tratado con este fármaco sobre placebo.

En el artículo (27) donde se estudian resultados renales y cardiovasculares del uso de la empagliflozina en 3730 pacientes con insuficiencia cardíaca se concluye que existe menor riesgo de muerte y de hospitalización en pacientes tratados con esta gliflozina.

De un total de 666 pacientes en el estudio (29) que analizó los efectos de canagliflozina en los marcadores cardiovasculares de adultos con diabetes tipo II, se concluye que, comparado a placebo, los pacientes tratados con canagliflozina demoraron el aumento de NT-ProBNP por 2 años, lo que provee un beneficio cardiovascular debido al efecto del transportador SGLT-2.

De un meta-análisis (33) del año 2020 donde se analizaron 16820 pacientes de 7 artículos diferentes, se concluye que los inhibidores SGLT-2 mejoraron significativamente los resultados cardiovasculares y todas las causas de muerte relacionadas a insuficiencia cardíaca sin aumentar el riesgo de efectos adversos.

DISCUSIÓN

Se encontró que el uso de gliflozinas en pacientes con insuficiencia cardíaca se asoció con una reducción significativa en el riesgo de muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca y eventos cardiovasculares adversos en comparación con el placebo. Además, el uso de gliflozinas se asoció con una mejora en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y en la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con insuficiencia cardíaca.

En general, estos hallazgos sugieren que las gliflozinas pueden ser una opción terapéutica efectiva y segura para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos y establecer el lugar de las gliflozinas en la terapia actual de la insuficiencia cardíaca.

La diabetes y la insuficiencia cardíaca son dos enfermedades estrechamente relacionadas que comparten mecanismos fisiopatológicos y tienen una alta prevalencia a nivel mundial. Los pacientes que padecen tanto insuficiencia cardíaca como diabetes presentan alteraciones metabólicas significativas, como resistencia a la insulina, disfunción mitocondrial, cambios en el tejido adiposo y dislipidemia. Estas alteraciones metabólicas contribuyen a un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares y a un pronóstico desfavorable. (34)

Para lograr un manejo óptimo de los pacientes con insuficiencia cardíaca y diabetes, es necesario adoptar un enfoque multifactorial que aborde no solo el control de los niveles de glucemia, sino también otros factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión arterial, la dislipidemia y la obesidad.

La terapia farmacológica desempeña un papel fundamental en el tratamiento de estos pacientes. Se ha demostrado que los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, los bloqueadores de los receptores de mineralocorticoides y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) ofrecen beneficios en términos de reducción de eventos cardiovasculares y mejoría de la función cardíaca en aquellos con insuficiencia cardíaca y diabetes.

Además de la farmacoterapia, adoptar un estilo de vida saludable que incluya una alimentación equilibrada, actividad física regular y el cese del consumo de tabaco es esencial para el control eficaz de la diabetes y la insuficiencia cardíaca.

El uso de gliflozinas en pacientes no diabéticos es objeto de investigación en estudios clínicos y se ha observado un posible beneficio en ciertos escenarios. Estos beneficios potenciales pueden incluir la reducción del riesgo de insuficiencia cardíaca, la mejora de los resultados renales y la disminución del riesgo cardiovascular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr D, Drazner MH, et al. 2013 ACC F/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;128: e24 0-e327.
2. Bozkurt B, Coats AJ S, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail* 2021; 27:3 8-413.
3. O'Connor CM, Hasselblad V, Mehta RH, Tasissa G, Califf RM, Fiuzat M, et al. Triage after hospitalization with advanced heart failure: the ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness) risk model and discharge score. *J Am Coll Cardiol* 2010 ;55 :872 -878.
4. Jessup M, Brozena S. Heart Failure. *N Engl J Med* 2003; 348:2007-18.
5. Filippatos G, Khan SS, Ambrosy AP, Cleland JGF, Collins SP, Lam CSP, et al. International Registry to assess medical Practice with Longitudinal observation for Treatment of Heart Failure (REPORT-HF): rationale for and design of a global registry. *Eur J Heart Fail* 2015; 17:527-533.
6. McMurray JJJ V. Improving outcomes in heart failure: a personal perspective. *Eur Heart J* 2015; 36:3467-3470.
7. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005; 149:209-16.
8. Fairman E, Thierer J, Rodríguez L, Blanco P, Ghetta J, Fernández S y col. Registro Nacional de Internación por Insuficiencia Cardíaca 2007. *Rev Argent Cardiol* 2009; 77:339.
9. Thierer J, Iglesias D, Ferrante D, Marino J, Diez M, Rolong B y col. Registro Nacional de Internación por Insuficiencia Cardíaca. Factores responsables, evolución hospitalaria y predictores de mortalidad. *Rev Argent Cardiol* 2002; 70:261-73.
10. Nohria A, Tsang S, Fang J, Lewis E, Jarcho J, Mudge G, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1797-804.
11. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316:1429-1435.

12. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327:685-691.
13. BEST Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1659-1667
14. Kenchaiah S, Pocock SJ, Wang D, Finn PV, Zornoff LA, Skali H, et al. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: insights from the Candesartan in Heart failure: assessment of reduction of mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation* 2007;116 :627 - 636.
15. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure: the Cardiac insufficiency bisoprolol Study II (CIBIS-II). *Circulation* 1994; 90: 1765-1773.
16. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, castaigne A, Pérez A et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
17. Pitt B, Gheorghiade M, Zannad F, Anderson JL, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, et al...Evaluation of eplerenone in the subgroup of EPHEsus patients with baseline left ventricular ejection fraction *Eur J Heart Fail* 2006; 8:295-301.
18. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999,353: 9-13.
19. Ogunyankin KO, Singh BN. Mortality reduction by antiadrenergic modulation of arrhythmogenic substrate: significance of combining beta blockers and amiodarone. *Am J Cardiol* 1999, 4; 76-82.
20. Bohn M; Borre JS; Komajda M; López Sendon J; et al (2013) Heart et al baseline influences te efecto of ivabradina on cardiovascular outcomes in chronic Heart failure: análisis from the SHIFT Study. *Clin Res Cardiol* 2013; 102: 11- 22.
21. Cavallari I, Maddalon Ei, Nusca A, Tuccinardi D, Buzzetti, R Pozzilli P, et al. SGLT-2 Inhibitors on Top of Current Pharmacological Treatments for Heart Failure: A Comparative Review on Outcomes and Cost Effectiveness. *Am J Cardiovasc Drugs* 2022; 22:3,263-270.
22. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S,et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*2015; 373:2117-2128.
23. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190. PMID: 32865377.
24. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. PMID: 31535829.
25. Zelniker, T. A., Wiviott, S. D., Raz, I., Im, K., Goodrich, E. L., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A., Furtado, R. H. M., Bhatt, D. L., Leiter, L. A., McGuire, D. K., Wilding, J. P. H., Sabatine, M. S., & DECLARE-TIMI 58 Investigators (2021). SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet*, 398(10295), 129-139. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00731-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00731-X)
26. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303

27. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-1424. doi:10.1056/NEJMoa2022190
28. Bhatt AS, Cooper LB, Ambrosy AP, et al. Interaction of Body Mass Index on the Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition With Empagliflozin in Heart Failure: An Analysis From the EMPEROR-Reduced Trial. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(2):e022140. doi:10.1161/JAHA.121.022140
29. Januzzi JL Jr, Butler J, Jarolim P, et al. Effects of Canagliflozin on Cardiovascular Biomarkers in Older Adults With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Insights From the CANDLE Trial. *Circulation.* 2021;143(10):987-989. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050865
30. Muscoli S, Barillà F, Tajmir R, Meloni M, Della Morte D, Bellia A, Di Daniele N, Lauro D, Andreadi A. The New Role of SGLT2 Inhibitors in the Management of Heart Failure: Current Evidence and Future Perspective. *Pharmaceutics.* 2022 Aug 18;14(8):1730. doi: 10.3390/pharmaceutics14081730. PMID: 36015359; PMCID: PMC9416279.
31. Tanaka A, Node K. Promising roles of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure prevention and treatment. *Diabetol Int.* 2020 Jun 11;11(3):252-260. doi: 10.1007/s13340-020-00445-7. PMID: 32802706; PMCID: PMC7387386.
32. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018;61(10):2108-2117. doi:10.1007/s00125-018-4683-6
33. Butler J, Usman MS, Khan MS, Greene SJ, Friede T, Vaduganathan M, Filippatos G, Coats AJS, Anker SD. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2020 Dec;7(6):3298-3309. doi: 10.1002/ehf2.13169. Erratum in: *ESC Heart Fail.* 2021 Jun;8(3):2362. PMID: 33586910; PMCID: PMC7755023.
34. Maack C, Lehrke M, Backs J, Heinzl FR, Hulot JS, Marx N, Paulus WJ, Rossignol P, Taegtmeyer H, Bauersachs J, Bayes-Genis A, Brutsaert D, Bugger H, Clarke K, Cosentino F, De Keulenaer G, Dei Cas A, González A, Huelsmann M, Iaccarino G, Lunde IG, Lyon AR, Pollesello P, Rena G, Rixsen NP, Rosano G, Staels B, van Laake LW, Wanner C, Farmakis D, Filippatos G, Ruschitzka F, Seferovic P, de Boer RA, Heymans S. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2018 Dec 21;39(48):4243-4254. doi: 10.1093/eurheartj/ehy596. PMID: 30295797; PMCID: PMC6302261.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno.