

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA.
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS.
CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO
COMISIÓN DE TRABAJO DE GRADUADOS**



**“INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2
EN INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA”
TESIS
PRESENTADA A LAS AUTORIDADES DEL CENTRO UNIVERSITARIO
DE SAN MARCOS
POR
EDGAR OSVALDO RAMÍREZ ESCALANTE
PREVIO A CONFERIRSELE EL TITULO DE MEDICO Y CIRUJANO EN
EL GRADO DE LICENCIATURA.**

**ASESOR:
DR. JORGE GUTIÉRREZ HAZBUN
CARDIOLOGO INTERNISTA
COLEGIADO: 11,055**

**REVISOR:
DR. MILGEN HERMINIO TUL VELÁSQUEZ
MASTER EN PEDIATRIA
COLEGIADO: 13,387**

**COORDINADOR DE COTRAG
PhD. Dr. JUAN JOSÉ AGUILAR SÁNCHEZ
EXPERTO EN INVESTIGACIÓN Y EDUCACIÓN
COLEGIADO No. 2,343**

**“ID Y ENSEÑAD A TODOS”
SAN MARCOS, NOVIEMBRE DE 2024**

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

**AUTORIDADES UNIVERSITARIAS
MIEMBROS DEL CONSEJO DIRECTIVO**

DIRECTOR:	MsC. Juan Carlos López Navarro.
SECRETARIO CONSEJO DIRECTIVO:	Licda. Astrid Fabiola Fuentes M.
REPRESENTANTE DOCENTES:	Ing. Agr. Roy Walter Villacinda M.
REPRESENTANTE ESTUDIANTIL:	Lic. Oscar Alberto Ramírez Monzón.
REPRESENTANTE ESTUDIANTIL:	Br. Luis David Corzo Rodríguez.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO

MIEMBROS DE LA COORDINACIÓN ACADÉMICA

PhD.Dr Robert Enrique Orozco Sánchez	Coordinador Académico.
Ing. Agr. Carlos Antulio Barrios Morales	Coordinador Carrera de Técnico en Producción Agrícola e Ingeniero Agrónomo con Orientación en Agricultura Sostenible.
Lic. Antonio Ethiel Ochoa López	Coordinador carrera de Pedagogía y Ciencias de la Educación.
Licda. Aminta Esmeralda Guillén Ruíz	Coordinadora Carrera de Trabajo Social, Técnico y Licenciatura.
Ing. Víctor Manuel Fuentes López	Coordinador carrera de Administración de Empresas, Técnico y Licenciatura.
Lic. Mauro Estuardo Hernández Ramírez	Coordinadora carrera de Abogado y Notario y Licenciatura en Ciencias Jurídicas y Sociales.
Dr. Byron Geovani García Orozco	Coordinador carrera de Médico y Cirujano.

Lic. Nelson de Jesús Bautista López	Coordinador Pedagogía extensión San Marcos.
Licda. Julia Maritza Gándara González	Coordinadora extensión Malacatán.
Licda. Mirna Lisbet de León Rodríguez	Coordinadora extensión Tejutla.
Lic. Marvin Evelio Navarro Bautista	Coordinador extensión Tacaná.
Lic. PhD.Dr. Robert Enrique Orozco Sánchez	Coordinador Instituto de Investigaciones del CUSAM
Lic. Mario René Requena	Coordinador de área de extensión.
Ing. Oscar Ernesto Chávez Ángel	Coordinador Carrera de Ingeniería Civil.
Lic. Carlos Edelmar Velázquez González	Coordinador carrera de Contaduría Pública y Auditoría.
Ing. Miguel Amílcar López López	Coordinador extensión Ixchiguán.
Lic. Danilo Alberto Fuentes Bravo	Coordinador carrera de Profesorado Bilingüe intercultural.
Lic. Yovani Alberto Cux Chan	Coordinador Carreras Sociología, Ciencias Políticas y Relaciones Internacionales.

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

COORDINACIÓN DE LA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO

COORDINADOR DE LA CARRERA	Dr. Byron Geovani García Orozco.
COORDINACIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS	Ing. Genner Orozco González.
COORDINACIÓN DE CIENCIAS SOCIALES	Licda. María Elisa Escobar Maldonado.
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN	PhD.Dr. Juan José Aguilar Sánchez.
COORDINACIÓN DE CIENCIAS CLÍNICAS	Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco.

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

MIEMBROS DE LA COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN

PRESIDENTE	PhD.Dr Juan José Aguilar Sánchez.
SECRETARIA	Licda. María Elisa Escobar Maldonado.
SECRETARIO	Ing, Genner Alexander Orozco González Dr. Manglio Alejandro Ruano Ruíz Dra. María Elena Solórzano de León Dra. María Rebeca Bautista Orozco Dra. Damaris Hilda Juárez Rodríguez Dra. María de los Ángeles Navarro Almengor Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez Dra. Jenny Vanessa Orozco Minchez Ing. Roy Walter Villacinda Maldonado Dra. Yenifer Lucrecia Velásquez Orozco Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco Dra. Lourdes Karina Orozco Godínez Dr. José Manuel Consuegra López Dr. Allan Cristian Cifuentes Lopez Dra. Migdalia Azucena Gramajo Perez Dr. Leonel José Alfredo Almengor Gutierrez Dr. Miguel Ángel Velásquez

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

TRIBUNAL EXAMINADOR

DIRECTOR	MsC. Juan Carlos López Navarro.
COORDINADOR ACADÉMICO	Lic. PhD.Dr. Robert Enrique Orozco Sánchez.
COORDINADOR DE LA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO	Dr. Byron Geovani García Orozco.
ASESOR	Dr. Jorge Gutiérrez Hazbun
REVISOR	Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez



San Marcos, 16 de agosto de 2,024


**Comisión de Trabajos de Graduación
Centro Universitario de San Marcos
Carrera Médico y Cirujano**

De manera más atenta y cordial me dirijo a ustedes, deseándoles éxitos en sus labores diarias.

Por medio de la presente, me permito informarles que he tenido bajo mi cargo la asesoría del trabajo de graduación titulado "Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en insuficiencia cardiaca crónica" del estudiante Edgar Osvaldo Ramírez Escalante, con No. De carné: 201741752.

Esta investigación cumple con los requisitos establecidos en el normativo de graduación de tesis de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, por lo que emito **DICTAMEN FAVORABLE** y solicito que proceda a la revisión y aprobación correspondiente para el trámite de examen general público.

Les agradezco su fina atención y buena consideración a la misma, sin más sobre el particular, como su atento servidor.

f. 
Dr. Jorge Gutiérrez Hazbun
Asesor de Tesis
Colegiado No. 11,055
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
Y CARDIOLOGIA.

*Dr. Jorge Gutiérrez Hazbun
Colegiado No. 11,055
Especialista en Medicina Interna y Cardiología*



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala
Centro Universitario de San Marcos

San Marcos, 18 de septiembre de 2,024

Comisión de Trabajos de Graduación
Centro Universitario de San Marcos
Carrera Médico y Cirujano

De manera más atenta y cordial me dirijo a ustedes, deseándoles éxitos en sus labores diarias.

Por medio de la presente, me permito informarles que he tenido bajo mi cargo la revisión del trabajo de graduación "Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en insuficiencia cardíaca crónica" del estudiante Edgar Osvaldo Ramírez Escalante, con No. De carné: 201741752."

Esta investigación cumple con los requisitos establecidos en el normativo de graduación de tesis de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, por lo que emito **DICTAMEN FAVORABLE** y solicito que proceda a la revisión y aprobación correspondiente para el trámite de examen general público.

Les agradezco su fina atención y buena consideración a la misma, sin más sobre el particular, como su atento servidor.

f. 
Dr. Milgen H. Tul Velásquez
Master en Pediatría
Col. 13,387

Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez
Revisor de Tesis
Colegiado No. 13,387
Maestro en Pediatría
San Marcos



LA INFRASCrita SECRETARIA DEL COMITÉ DE TRABAJO DE GRADUACIÓN, DE LA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO, DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS, DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, CERTIFICA: LOS PUNTOS: PRIMERO, SEGUNDO, TERCERO, CUARTO, QUINTO, SEXTO Y SÉPTIMO DEL ACTA No. 0117-2024, LOS QUE LITERALMENTE DICEN:

ACTA No. 117-2024

En la ciudad de San Marcos, siendo las quince horas, del día viernes treinta y uno de octubre del año dos mil veinticuatro, reunidos en el salón Pérgolas del Restaurante Cotzic de la Ciudad de San Marcos, para llevar a cabo la actividad académica de Presentación de Seminario 2 convocada por la Comisión de Trabajos de Graduación -COTRAG- de la Carrera de Médico y Cirujano, del Centro Universitario de San Marcos, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, integrados de la siguiente manera: Ing. Agr. Juan José Aguilar Sánchez, **PRESIDENTE** e integrantes de la terna de evaluación y quien suscribe Ing. Genner Alexander Orozco González, **SECRETARIO**, que de ahora en adelante se le denominará COTRAG; además, integrantes de la terna evaluadora: Ing. Genner Alexander Orozco González, Dr. José Manuel Consuegra López y Dra. Lourdes Karina Orozco Godinez; el estudiante **EDGAR OSVALDO RAMÍREZ ESCALANTE**, quien se identifica con el número de carnet dos mil diecisiete, cuarenta y un mil, setecientos cincuenta y dos (**201741752**), para motivos de la presente se le denominará **SUSTENTANTE**; Dr. Jorge Gutiérrez Hazbun actúa como **ASESOR** y Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez que actúa como **REVISOR** del Trabajo de Graduación, respectivamente. Con el objeto de dejar constancia de lo siguiente: **PRIMERO**: Establecido el quórum y la presencia de las partes involucradas en el proceso de la presentación del Seminario 2 del **SUSTENTANTE EDGAR OSVALDO RAMÍREZ ESCALANTE**, previo a autorizar el Informe Final del Trabajo de Graduación denominado: **"INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 EN INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA"** **SEGUNDO**: APERTURA: El presidente de la COTRAG procedió a dar la bienvenida a los presentes y a explicar los motivos de la reunión y los lineamientos generales del Seminario 2 al **SUSTENTANTE** y entrega a los miembros de la terna evaluadora la guía de calificación. **TERCERO**: El **SUSTENTANTE** presenta el título del Trabajo de Graduación: **"INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 EN INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA"**; presenta la hoja de vida de su asesor y revisora y explica las razones de cómo elaboró el título de la Monografía Médica, el vídeo de aproximación al problema, árbol de problemas, causas directas e indirectas, efectos y sub-efectos del problema, objetivos, explica cada uno de los siete capítulos del contenido del informe final de graduación, metodología del trabajo, cronograma, conclusiones, recomendaciones, referencias bibliográficas y anexos. Al final compara los objetivos con cada una de las conclusiones y recomendaciones elaboradas. Cada uno de los aspectos fue presentado de manera ordenada y coherente. **CUARTO**: Luego de escuchar al **SUSTENTANTE**, El **PRESIDENTE** de la COTRAG, sugiere a los integrantes de la terna evaluadora someter a interrogatorio a la **SUSTENTANTE**, Dra. Lourdes Orozco, felicita al sustentante. Dr. José Consuegra felicita al **SUSTENTANTE** y hace algunas observaciones que fueron anotadas en el informe final, el Ing. Genner Alexander Orozco González felicita al **SUSTENTANTE** por su presentación y manejo del tema y hace observaciones sobre la redacción de algunas conclusiones. El **ASESOR** felicita al **SUSTENTANTE** sobre todo por el manejo y preparación en el tema estudio; el **REVISOR** felicita al **SUSTENTANTE** e indica de la importancia del tema investigado. El **PRESIDENTE**, manifiesta que deben de hacerse correcciones sugeridas por la terna de la COTRAG. **QUINTO**: El **PRESIDENTE** de la COTRAG, solicita a los miembros de la terna evaluadora la boleta de evaluación para verificar la calificación obtenida en el Seminario 2 del **SUSTENTANTE** para trasladar la nota final y así

poder deliberar sobre la APROBACIÓN O REPROBACIÓN del Informe Final de Seminario 2 de Graduación del SUSTENTANTE. En ese momento, los miembros de la TERNA DE EVALUACIÓN empiezan a revisar y a anotar algunos cambios en los informes de cada miembro tenía previamente, dichas observaciones y recomendaciones que son entregadas en el informe final al SUSTENTANTE para que proceda a hacer los cambios. **SEXTO:** Se informa al SUSTENTANTE, ASESOR y REVISOR del Trabajo de Graduación que la calificación asignada es de OCHENTA Y SIETE PUNTOS (87) por lo tanto, se da por APROBADO el Seminario 2. Sin embargo, se le comunica a las partes que previo a la autorización del informe final, deberá hacer los cambios respectivos los cuales deben ser discutidos, revisados, presentados y autorizados por el ASESOR y REVISOR del Trabajo de Graduación, comunicárselo inmediatamente a la COTRAG. El ASESOR y REVISOR hacen las anotaciones correspondientes y agradecen por los aportes realizados al estudio por parte de la TERNA EVALUADORA y felicitan al SUSTENTANTE por el resultado obtenido. **SÉPTIMO:** En base al artículo 56 del Normativo para la Elaboración de Trabajo de Graduación de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, el PRESIDENTE de la COTRAG le indica al estudiante que fue **APROBADO** el **SEMINARIO 2** de **EDGAR OSVALDO RAMÍREZ ESCALANTE**, titulado **"INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 EN INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA"**. Por lo cual, se **AUTORIZA** realizar los trámites correspondientes para la aprobación de la orden de impresión del informe final de graduación y trámites de graduación, previamente deberá realizar los cambios sugeridos. Concluyó la reunión en el mismo lugar y fecha, una hora después de su inicio, previa lectura que se hizo a lo escrito y enterados de su contenido y efectos legales, aceptamos, ratificamos y firmamos. **DAMOS FE.**

(FS) Edgar Osvaldo Ramírez Escalante, Dr. Jorge Gutiérrez Hazbun, Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez, Dr. José Manuel Consuegra López, Dra. Lourdes Karina Orozco Godínez, Ing. Juan José Aguilar Sánchez e Ing. Genner Alexander Orozco González.

A SOLICITUD DEL INTERESADO SE EXTIENDE, FIRMA Y SELLA LA PRESENTE CERTIFICACIÓN DE ACTA, EN UNA HOJA DE PAPEL MEMBRETADO DEL CENTRO UNIVERSITARIO, EN LA CIUDAD DE SAN MARCOS, A LOS CUATRO DÍAS DEL MES DE NOVIEMBRE DEL AÑO DOS MIL VEINTICUATRO.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



Licda. María Elisa Escobar Maldonado
Secretaría Comisión de Trabajos de Graduación



CC. archivo


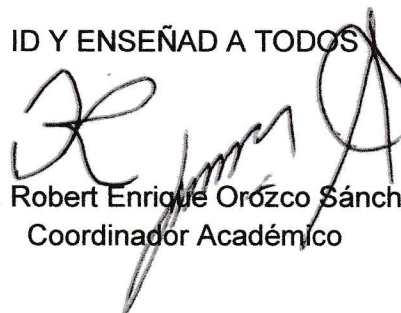
ESTUDIANTE: EDGAR OSVALDO RAMÍREZ ESCALANTE
CARRERA: MÉDICO Y CIRUJANO.
CUSAM, Edificio.

Atentamente transcribo a usted el Punto **QUINTO: ASUNTOS ACADÉMICOS, inciso a) subinciso a.34) del Acta No. 020-2024**, de sesión ordinaria celebrada por la Coordinación Académica, el 06 de noviembre de 2024, que dice:

“QUINTO: ASUNTOS ACADÉMICOS: a) ORDENES DE IMPRESIÓN. CARRERA: MÉDICO Y CIRUJANO. a.34) La Coordinación Académica conoció Providencia No. CMCUSAM-119-2024, de fecha 4 noviembre de 2024, suscrita por el Dr. Byron Geovany García Orozco, Coordinador Carrera Médico y Cirujano, a la que adjunta solicitud del estudiante: EDGAR OSVALDO RAMÍREZ ESCALANTE, Carné No. 201741752, en el sentido se le **AUTORICE IMPRESIÓN DEL TRABAJO DE GRADUACIÓN “INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 EN INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA”**, previo a conferírsele el Título de MÉDICO Y CIRUJANO. La Coordinación Académica en base a la opinión favorable del Asesor, Comisión de Revisión y Coordinador de Carrera, **ACORDÓ: AUTORIZAR IMPRESIÓN DEL TRABAJO DE GRADUACIÓN “INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 EN INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA”**, al estudiante: EDGAR OSVALDO RAMÍREZ ESCALANTE, Carné No. 201741752, previo a conferírsele el Título de MÉDICO Y CIRUJANO.”

Atentamente,

ID Y ENSEÑAD A TODOS



PhD. Robert Enrique Orozco Sánchez
Coordinador Académico

c.c. Archivo
REOS/ejle

DEDICATORIA

A DIOS

Que ha sido mi guía y mi sostén en cada paso de mi vida, quien me a resguardado en este largo camino, y me ha provisto de paz, sabiduría y ha sido mi descanso en mis momentos de cansancio.

A MIS PADRES

Irma Escalante y Edgar Ramírez Ángel, les agradezco su apoyo incondicional, sin el cual no habría sido posible llegar a esta meta, gracias por haberme dado la oportunidad de crecer y desarrollarme en un ambiente seguro y motivándome siempre para ir más allá de mis limitaciones y perseguir mis sueños.

A MIS HERMANOS

Cristian, Yulliana y Ángela, con quienes compartí muchos momentos, les agradezco su amor y apoyo.

A MI FAMILIA

Las personas que me han apoyado y motivado a alcanzar esta meta.

A MI PROMETIDA

Cristina Vilceanu, por acompañarme y motivarme en la fase más difícil de mi carrera, creer en mí y ser el motor de nuevos sueños.

A MIS AMIGOS

Ing. Mauricio de León agradezco tu amistad y tu apoyo, y a todos los amigos que conocí en este trayecto y siempre me motivaron a seguir adelante.

A MI ASESOR Y REVISOR DE TESIS DOCENTES

Dr. Jorge Gutiérrez y Dr. Milgen Tul les agradezco su tiempo, energía y dedicación.

Por haberme guiado en mí camino académico, gracias por haberme brindado la oportunidad de aprender y crecer.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO

Por permitirme formar parte de una gran institución académica.

Por la oportunidad de experimentar un viaje emocionante y desafiante, lleno de nuevos descubrimientos y cambios, pero que ha sido siempre crecimiento y expansión personal.

ÍNDICE GENERAL

Contenido	No. de Página
1. TÍTULO	1
2. RESUMEN.....	2
3. INTRODUCCIÓN.....	4
4. NOMBRE DEL PROBLEMA.....	5
5. ÁRBOL DE PROBLEMAS	6
6. OBJETIVOS	7
6.1 GENERAL.....	7
6.2 ESPECIFICOS	7
7. CUERPO DE LA MONOGRAFÍA MÉDICA.....	8
7.1 CAPITULO I: INSUFICIENCIA CARDIACA	8
7.1.1 Insuficiencia cardiaca.	8
7.1.2 Epidemiología	9
7.1.3 Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca.	10
7.1.4 Disfunción Ventricular.....	12
7.1.5 Remodelación Ventricular.....	14
7.1.6 Cambios estructurales y funcionales.	15
7.1.7 Procesos adaptativos y no adaptativos en la remodelación del musculo cardiaco.	16
7.1.8 Receptores adrenérgicos miocárdicos	20
7.1.9 Sistema renina-angiotensina.....	21
7.1.10 Péptidos Natriuréticos	24

7.1.11 Óxido nítrico	26
7.2 CAPITULO II: PATOLOGÍAS ASOCIADAS.....	27
7.2.1 Hipertensión arterial.....	27
7.2.2 Manejo de la hipertensión arterial en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (IC-FEr).	28
7.2.3 Manejo de la hipertensión en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada (IC-FEr)	30
7.2.4 Diabetes mellitus	31
7.2.5. Manejo de insuficiencia cardíaca con diabetes mellitus tipo II.	33
7.2.6 Síndrome cardiorenal (SCR).....	34
7.2.7 Manejo del síndrome cardiorenal.....	36
7.2.8 Cardiopatía reumática.	37
7.2.9 COVID-19 y enfermedad cardiovascular.....	38
7.3 CAPITULO III: CLASIFICACIÓN Y TRATAMIENTO SEGÚN ESTADIOS Y FUNCIÓN VENTRICULAR.	39
7.3.1 Clasificación de severidad “New York Heart Association” (NYHA).....	39
7.3.2 La clasificación por estadios del ACC/AHA	40
7.3.3 Clasificación en base a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.	
45	
7.4 CAPITULO IV: INHIBIDORES DEL COTRANSPORTE SODIO-GLUCOSA TIPO 2.....	58
7.4.1 Farmacocinética de Dapaglifozina.	59
7.4.2 Farmacocinética de Empaglifozina.	60
7.4.3 Farmacocinética de Canaglifozina:	62
7.4.4 Farmacodinamia de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2.....	63

7.4.5 Efecto hipotensor y reducción en las presiones de llenado	64
7.4.6 Efecto Miocárdico.	65
7.4.7 Efectos renales hemodinámicos y reducción de la microalbuminuria. .	66
7.4.8 Efectos renales antiinflamatorio, no hemodinámicos.	67
7.4.9 Efectos metabólicos no glicémicos.	68
7.4.10 Efecto de disminución de la hipoxia renal.....	69
7.4.11 Incremento del hematocrito	70
7.4.12 Uricosuria.	71
7.5 CAPITULO V: Comparación de Inhibidores del cotransportador sodio- glucosa tipo 2.	72
7.5.1 Empaglifozina	73
7.5.2 Dapaglifozina	75
7.5.3 Canaglifozina	77
7.6 CAPITULO VI: EVIDENCIA Y RECOMENDACIONES.	79
7.6.1 Niveles de evidencia.	80
7.6.2 Nivel de recomendaciones.	81
7.6.3 Estudios enfocados en Empaglifozina.	82
7.6.4 Estudios enfocados en Dapaglifozina.	87
7.6.5 Estudios enfocados en Canaglifozina.	91
7.7 CAPITULO VII: Efectos secundarios y contraindicaciones del uso de inhibidores del cotransporte sodio-glucosa tipo 2.	93
7.7.1 Efectos Secundarios	93
7.7.2 Contraindicaciones.....	99
7.7.3 Contraindicaciones absolutas.	100
7 CONCLUSIONES.....	103

8	RECOMENDACIONES	104
9	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	95
10	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	96
11	ANEXOS.....	111

ÍNDICE DE TABLAS

Contenido	No. de Página
Tabla 1 Cronograma de Actividades de la monografía médica 2024.	95
Tabla 2. Ficha bibliográfica para el vaciado de información digital.....	113

ÍNDICE DE FIGURAS

Contenido	No. de Página
Figura 1 Árbol de problemas de la monografía médica.	6
Figura 2 Curvas de presión de FRANK-STARLING	14
Figura 3 Relación entre corazón normal e hipertrofia ventricular.	111
Figura 4 Portada artículo científico Revista de investigación Proyección Científica Centro Universitario de San Marcos.	112

1. TÍTULO

**“INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 EN
INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA.”**

2. RESUMEN

La Insuficiencia cardíaca crónica se define como un síndrome caracterizado por la insuficiencia de la función cardíaca para satisfacer las necesidades del cuerpo, lo que lleva a comprometer la función física y la calidad de vida. del paciente. La insuficiencia cardíaca puede ser causada por enfermedades que afecten al miocardio, pericardio, endocardio, válvulas cardíacas, vasos o por trastornos metabólicos.

Como en todo proceso biológico, existe un punto de partida. Desde la primera lesión en el músculo cardíaco sucede una serie de respuestas compensadoras, las cuales inicialmente logran mitigar e incluso mejorar la condición de la enfermedad, siendo estos mecanismos claves en el curso de la insuficiencia cardíaca y en el posterior deterioro de la función ventricular cuando persiste la injuria cardíaca simultáneamente a los procesos compensatorios de forma continua y a largo plazo.

La forma en que podemos clasificar la insuficiencia cardíaca con el fin de crear un enfoque terapéutico, puede ser según la guía de la European Society of Cardiology, en base a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, clasificándola de la siguiente manera: FEVI reducida $\leq 40\%$, FEVI ligeramente reducida 41% a 49% y FEVI preservada $\geq 50\%$. Otra forma de clasificar la insuficiencia cardíaca sería por estadios. Se identifican cuatro estadios de insuficiencia cardíaca A, B, C y D. En base al daño estructural o riesgo presente.

Los principios generales de la farmacoterapia de la insuficiencia cardíaca. Se ha demostrado que la modulación de los sistemas renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y nervioso simpático con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina (IRA), betabloqueadores y antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM), y un nuevo grupo de medicamentos los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) los cuales mejoran la supervivencia y reducen el riesgo de hospitalizaciones.

Palabras clave: síndrome, iSGLT-2, FEVI, Cardiopatía, Insuficiencia cardíaca crónica.

SUMMARY

Chronic heart failure is defined as a syndrome characterized by the failure of cardiac function to meet the body's needs, leading to compromise the patient's physical function and quality of life. Heart failure can be caused by diseases affecting the myocardium, pericardium, endocardium, heart valves, vessels or by metabolic disorders.

As in any biological process, there is a starting point. From the first injury to the cardiac muscle, there is a series of compensatory responses, which initially responses, which initially mitigate and even improve the condition of the disease. condition of the disease, these mechanisms being key in the course of heart failure and subsequent and the subsequent deterioration of ventricular function when cardiac injury persists. when the cardiac insult persists simultaneously with the compensatory processes on an ongoing and long-term basis.

The way in which we can classify heart failure in order to create a therapeutic approach can be according, to the according to the guidelines of the European Society of Cardiology, based on ejection fraction and based on the ejection fraction of the left ventricle, classifying it as follows following way: Reduced LVEF $\leq 40\%$, slightly reduced LVEF 41% to 49% and. preserved LVEF $\geq 50\%$. Another way of classifying heart failure would be to classify it by stages. Four stages of heart failure are identified as A, B, C and D. Based on the structural damage to the heart's structure.

The general principles of pharmacotherapy of heart failure, It has been shown that modulation of the renin-angiotensin-alpha the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and the sympathetic nervous system with angiotensin-converting enzyme angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) or an angiotensin-neprilisin receptor angiotensin-neprilysin receptor inhibitors (ARBs), beta-blockers and mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs).mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs), and a new group of drugs, sodium-glucose cotransporter sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2i).

Keywords: Syndrome, ISGLT-2, LVEF, Heart disease, Chronic heart failure.

3. INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico el cual se produce por una falla en la función de bomba del corazón, definida como la incapacidad para mantener adecuadamente la circulación sanguínea de acuerdo a los requerimientos metabólicos del organismo. La causa más frecuente de insuficiencia cardíaca es la enfermedad coronaria, siendo otras causas como valvulopatías, miocardiopatías y cardiopatías congénitas.

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo II ejercen su efecto inhibiendo la reabsorción de glucosa y sodio en los túbulos proximales del riñón. Sin embargo, a lo largo de la historia se determinó a través de múltiples análisis beneficios a nivel cardiovascular, renal y no únicamente el efecto hipoglucemiante, referente a ello es el análisis EMPEROR-Reserved se transformó en el primer ensayo que demuestra una mejoría clínica en pacientes con insuficiencia cardíaca, no diabéticos y fracción de eyección preservada.

La administración de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa de tipo II se ha correlacionado con un equilibrio hídrico negativo, disminuyendo así las concentraciones de líquido extracelular y volumen plasmático circulante, por lo que la reducción en un 7% aproximadamente permite la disminución de 5-6 mmHg de la presión arterial sistólica y de 1-2 mmHg de la presión diastólica. Lo anterior reduce la poscarga, disminuyendo el gasto cardíaco y la demanda de oxígeno obteniendo un mayor rendimiento del ventrículo izquierdo.

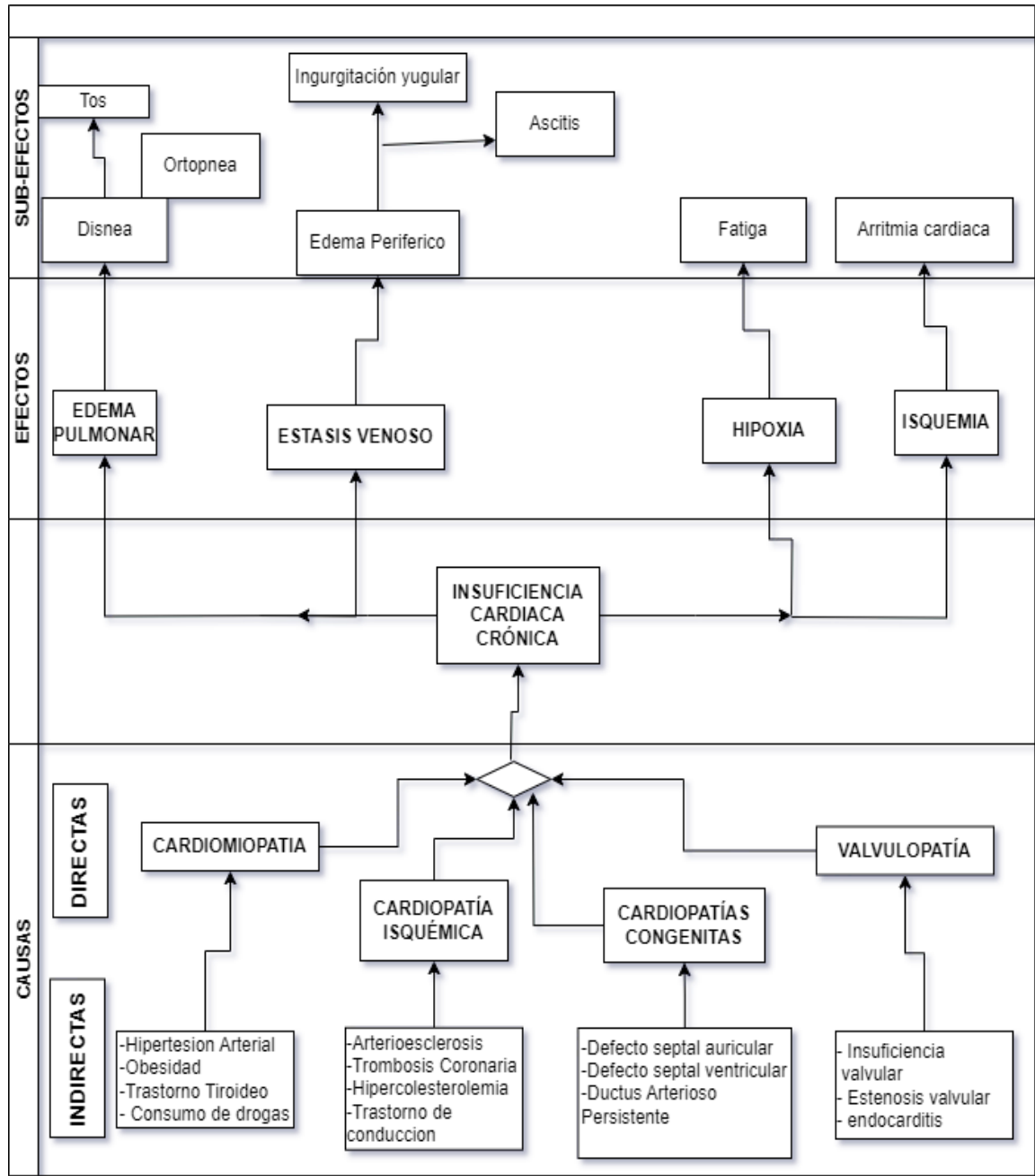
Por lo efectos hemodinámicos demostrados y al introducir estos medicamentos en estudios clínicos aleatorizados, generaron resultados prometedores para su uso en insuficiencia cardíaca, principalmente evidenciando una disminución en la tasa de mortalidad por cualquier causa y hospitalización por insuficiencia cardíaca. Los resultados generados son la causa de su aparición en las nuevas guías del tratamiento de la insuficiencia cardíaca tanto en la asociación de la European Society Of Cardiology y American Heart Association y así el nuevo puesto, como tratamiento de primera línea para insuficiencia cardíaca crónica.

4. NOMBRE DEL PROBLEMA

“Insuficiencia Cardíaca Crónica”.

5. ÁRBOL DE PROBLEMAS

Figura 1 Árbol de problemas de la monografía médica.



Fuente: Elaborado por el autor, 2,024

6. OBJETIVOS

6.1 GENERAL

Describir los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica.

6.2 ESPECIFICOS

6.2.1 Categorizar el medicamento perteneciente a la familia de los inhibidores cotransportador sodio-glucosa tipo 2 con mayor evidencia y recomendaciones.

6.2.2. Detallar el tiempo de inicio de administración de los fármacos inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 según la clasificación en la insuficiencia cardíaca crónica.

6.2.3 Comparar las diferentes guías clínicas en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica principalmente entre “European Society Of Cardiology” y “American Heart Association”.

6.2.4 Recopilar las contraindicaciones del uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica.

7. CUERPO DE LA MONOGRAFÍA MÉDICA

7.1 CAPITULO I: INSUFICIENCIA CARDIACA

7.1.1 Insuficiencia cardiaca.

La definición de la insuficiencia cardiaca ha estado en constante evolución a lo largo del tiempo y dependiendo del punto de vista que se realice, tomando en cuenta simultáneamente los síntomas, la fisiopatología, cambios estructurales y/o funcionales a nivel del corazón o de grandes vasos. Por esta misma razón, paso de considerarse de aspectos únicamente sintomáticos a aspectos tanto fisiológicos y estructurales los cuales que se consideran actualmente.

La insuficiencia cardíaca (IC) según se describe en la guía de la European Society of Cardiology no es un diagnóstico patológico único, sino más bien un síndrome clínico, el cual cuenta con síntomas cardinales como: disnea, edema en miembros inferiores y fatiga, que pueden ser acompañados de signos como: ingurgitación yugular, crepitantes pulmonares y edema periférico. Los cuales se deben a una anomalía estructural y/o funcional del corazón provocando así presiones intracardiacas elevadas y/o un gasto cardiaco ineficiente en reposo y/o durante el ejercicio. ^{1,2}

En la guía de manejo de la insuficiencia cardiaca de 2022 de la American Heart Association of Cardiology mencionan a la insuficiencia cardiaca como un síndrome clínico complejo con síntomas y signos que resultan de cualquier alteración estructural o funcional del llenado ventricular o eyección de la sangre a través de los ventrículos. El comité de redacción reconoce que los estadios asintomáticos con cardiopatías estructurales o miocardiopatías no están incluidos en la definición anterior en pacientes con Insuficiencia cardiaca. Dichos estadios asintomáticos se consideran en riesgo de Insuficiencia cardiaca (estadio A) o pre-insuficiencia cardiaca (estadio B). ³

7.1.2 Epidemiología

Se calcula que 17,9 millones de muertes en el mundo son por enfermedades cardiovasculares, siendo esta la primera causa de decesos a nivel mundial, las enfermedades que las conforman principalmente son enfermedades coronarias, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades reumáticas y otras. insuficiencia cardiaca es uno de los fenotipos de enfermedad cardiovascular con mayor prevalencia en el continente americano. Se estima que la incidencia anual es de aproximadamente de 200 casos por cada 100 000 habitantes. ⁴

La insuficiencia cardíaca (IC) es un problema de salud pública de creciente relevancia en Guatemala, con una prevalencia estimada del 5,4% en hombres y del 3,6% en mujeres. Según datos del INE, en 2020, más de 400.000 personas en el país padecían de IC. La enfermedad es causa de muerte número 13 en Guatemala, y en 2019, se reportaron más de 10,000 defunciones asociadas a IC. De acuerdo con información de la Sección de Epidemiología del IGSS, a nivel nacional, en el año 2018 se brindó atención a un total de 2577 pacientes con Insuficiencia cardiaca, ya sea en clínicas de consulta externa o en servicios de emergencia, siendo 1619 (62.8%) atendidos en consulta externa y 1319 (37.2%) en emergencias. ⁵

La insuficiencia cardiaca es más común entre las personas de 65 años o más, con una cifra de 14,5% en este rango etario. La hipertensión arterial y la diabetes mellitus son los principales factores de riesgo para desarrollar IC en Guatemala, ya que más del 50% de la población sufre de hipertensión y más del 20% de diabetes. El tabaquismo y la exposición a sustancias tóxicas también son factores de riesgo importantes. En Guatemala, la IC es más común en áreas rurales donde la accesibilidad a servicios de atención médica es limitada. Esto lleva a un retraso en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, lo que puede aumentar la mortalidad y la morbilidad. A pesar de los esfuerzos del sistema de salud para abordar este problema, el IC sigue siendo una enfermedad importante en el país.

7.1.3 Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca.

La insuficiencia cardíaca (IC) es un estado patológico caracterizado por la disminución de la función cardíaca, lo que puede requerir un aumento de la irrigación sanguínea para satisfacer las necesidades del cuerpo. Sin embargo, en respuesta a este desafío, el cuerpo puede desarrollar mecanismos compensadores para mantener la homeostasis y la supervivencia. Analizaremos los efectos compensadores que se producen en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca, tanto a nivel hemodinámico como estructural.

Cuando el corazón no puede bombear suficiente sangre, la contracción cardíaca se vuelve más débil y el corazón se puede expandir en volumen para aumentar la capacidad de bombeo. Esto se logra mediante la activación del sistema nervioso simpático, que aumenta la liberación de catecolaminas, como la adrenalina y la noradrenalina, que estimulan la contracción cardíaca y el ritmo cardíaco.

Punto de Partida: como en todo proceso biológico, existe un punto de partida, el momento en el cual se produce el primer paso. Desde la primera lesión en el músculo cardíaco sucede una serie de respuestas compensadoras, las cuales inicialmente logran mitigar e incluso mejorar la condición de la enfermedad o patología de base, siendo estos mecanismos claves en el curso de la insuficiencia cardiaca y en el posterior deterioro de la función ventricular, cuando persisten, la injuria cardiaca simultáneamente a los procesos compensatorios de forma continua y a largo plazo.⁶

En la primer lesión cardiaca, independiente de la causa, se activa uno de los principales mecanismos compensadores conocido como sistema adrenérgico, el cual es el proceso más rápido y el primero en hacer presencia, con la finalidad de mantener el gasto cardíaco, por medio de un aumento en el cronotropismo, inotropismo cardíaco e incluso un aumento en la vasoconstricción periférica, obtenido un mejor retorno venoso y una mayor fracción de eyección persistiendo de forma continua hasta cierto punto de sustentabilidad, posterior a este proceso existe un decaimiento de las funciones en el transcurso del tiempo.⁶

7.1.3.1 Presión y volúmenes.

El corazón en su principal función de bomba, genera a través de su ventrículo izquierdo presión y desplazamiento de volumen sanguíneo, con la finalidad de proporcionar sangre oxigenada, proveniente de los alveolos y disparada a través del ventrículo izquierdo al resto del cuerpo por medio de la aorta, los principales determinantes de este flujo, es la precarga, la cual es reflejada por el retorno venoso y el volumen telediastólico, la contractilidad miocárdica y la poscarga generada por la tensión de la pared y la impedancia aortica.

Precarga: Es la elongación específica de las fibras miocárdicas del ventrículo izquierdo al final de la diástole y antes de sístole, determinada por la distensibilidad del miocardio. Los estudios clásicos de Frank-Starling demostraron la conexión entre el volumen ventricular final durante la diástole (indicador de la precarga) y la función ventricular (volumen sistólico). Aumentar la longitud del sarcómero aumenta la superposición entre los filamentos de actina y miosina, lo que permite un mayor desarrollo de fuerza a través de los puentes cruzados que generan tensión. Entonces, se experimenta un incremento en la fuerza producida a medida que el volumen telediastólico y la longitud de las fibras se incrementan hasta cierto punto.

Contractilidad: La fuerza generada en una precarga determinada define la contractilidad del miocardio. Así que, la cantidad de sangre expulsada en cada latido a lo largo de una fibra muscular determinada depende de su capacidad de contraerse, puesto que las modificaciones en esta capacidad provocan alteraciones no proporcionales en la fuerza generada en función de la longitud. La cantidad de calcio unida a un sitio regulador en el complejo de troponina de los miofilamentos determina la tensión en cada célula del miocardio, la disponibilidad de calcio está determinada por la cantidad presente intracelular. ⁶

Poscarga: La resistencia durante la eyección, conocida como poscarga, también influye en el rendimiento ventricular. La poscarga en las fibras acortadas es la fuerza por unidad de área en la dirección de la disposición en la pared ventricular. Esto es la presión de la pared y se puede calcular utilizando la ley de Laplace. Las modificaciones en el tamaño de la cavidad del ventrículo izquierdo y el grosor de su pared, junto con la presión arterial o la resistencia en la arteria aorta, son responsables de la poscarga. En otras palabras, cuando la presión sistólica aumenta, el volumen ventricular disminuye a un mismo volumen diastólico.⁷

7.1.4 Disfunción Ventricular

Los dos tipos principales de disfunción ventricular que conducen a la insuficiencia cardíaca son la insuficiencia sistólica la cual es provocada por una disfunción de la contractibilidad cardíaca y la insuficiencia diastólica teniendo esta relación directa con una disminución de la precarga, Estos mecanismos con frecuencia se encuentran relaciones entre sí.⁸

La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo se refiere a una alteración en la relación entre la contractilidad de las fibras miocárdicas y la longitud y tensión de las fibras, provocando un desplazamiento en la curva de Frank-Starling hacia abajo y hacia la derecha (figura 1), indicando a través de la curva de Frank-Starling que a causa de esta alteración en la relación presión-volumen se asocia la insuficiencia sistólica en una disminución del volumen sistólico para una precarga determinada.⁹

El desarrollo de la insuficiencia cardíaca sistólica se puede mostrar mediante una serie de curvas de Frank-Starling para diferentes presiones de llenado cardíaco (figura 1). En la enfermedad avanzada, el aplanamiento de la curva de Frank-Starling indica que el aumento en el retorno venoso y la presión telediastólica del ventrículo izquierdo ya no incrementa el volumen sistólico. La meseta en la curva de Frank-Starling indica una disminución en la reserva sistólica cardíaca. Esto resulta en un cambio en la capacidad de los agentes inotrópicos positivos para desplazar esta relación hacia la izquierda y

permitir un mayor acortamiento. En la insuficiencia cardíaca sistólica, la gráfica de presión-volumen sistólica se encuentra "desplazado hacia la derecha".⁹

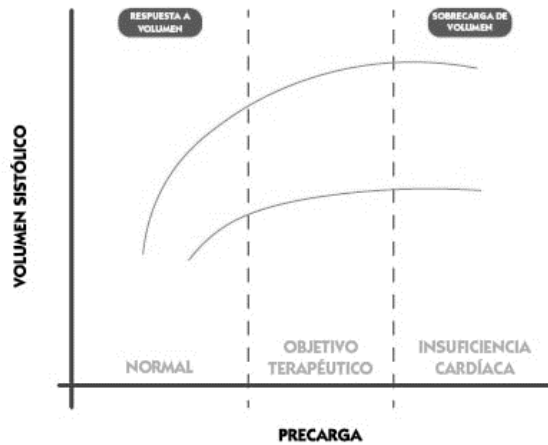
Existen dos factores que pueden causar una meseta en la curva de presión-volumen:

Es probable que el corazón haya llegado al máximo de su capacidad para aumentar la contractilidad en respuesta al incremento del estiramiento de sus fibras. Investigaciones en laboratorio indican que esta anomalía puede ser causada por una reducción en la afinidad del calcio con la troponina C y una disminución en la disponibilidad de calcio en las células del músculo cardíaco. Estas irregularidades pueden ser causadas parcialmente por la elongación de los sarcómeros más allá del punto óptimo de superposición de miofilamentos gruesos y delgados, lo que evita que la fuerza aumente en respuesta al aumento de volumen

La elongación del músculo cardíaco es la causa del incremento en la fuerza de contracción. No obstante, la enfermedad cardíaca puede disminuir la capacidad de distensión del corazón. Debido a esto, un ligero incremento en el volumen puede causar un gran aumento en el volumen telediastólico, sin embargo, no habrá un estiramiento considerable en las fibras cardíacas y, por lo tanto, habrá pocos cambios en el gasto cardíaco.

Los cambios en la circulación sanguínea ligados a la disfunción sistólica provocan la activación de sistemas neurohumorales y la remodelación ventricular, una disminución en el gasto cardíaco provoca un aumento en la actividad simpática, lo cual contribuye a recuperar el gasto cardíaco al mejorar tanto la fuerza de contracción como la rapidez del ritmo cardíaco. La disminución en la cantidad de sangre que bombea el corazón también estimula la retención de sal y agua en los riñones, lo que resulta en un aumento del volumen sanguíneo, elevando la presión y el volumen durante la relajación del corazón. Este proceso, a través del mecanismo de Frank-Starling, mejora la eficiencia del corazón y ayuda a restablecer el volumen de sangre expulsada en cada latido.⁹

Figura 2 Curvas de presión de FRANK-STARLING



Fuente: Clínica Mayo, 2021.

7.1.5 Remodelación Ventricular.

La remodelación cardíaca se describe como un cambio en la estructura del corazón, incluyendo sus dimensiones, masa y forma, debido a una carga hemodinámica o lesión cardíaca, junto con la activación de factores neurohumorales y otros. La remodelación cardíaca implica modificaciones en la estructura, función, células y moléculas que afectan a los miocitos y al colágeno en el corazón. Determinar la importancia de la remodelación como factor de riesgo independiente ha sido una tarea difícil, ya que los factores que llevan a la remodelación, así como la remodelación en sí misma, pueden impactar significativamente los pronósticos de la Insuficiencia cardíaca.

La remodelación se puede clasificar como fisiológica o patológica.

Remodelación fisiológica: una remodelación fisiológica es una alteración compensatoria en las medidas y función del corazón ante estímulos fisiológicos como el ejercicio y el embarazo. Esta clase de transformación física es visible principalmente en atletas de alto rendimiento y se conoce como "corazón de atleta".

Remodelación patológica: La alteración anormal del corazón puede manifestarse por un exceso de presión (estenosis aórtica, hipertensión), sobrecarga de volumen (como insuficiencia valvular) o tras una lesión cardíaca, y puede ser específica (infarto de miocardio) o generalizada (miocarditis o miocardiopatía dilatada idiopática). En todos estos contextos, la remodelación puede cambiar de ser un proceso compensatorio a una actividad desadaptativa.⁹

7.1.6 Cambios estructurales y funcionales.

Durante la remodelación, la masa de miocitos suele aumentar, siendo éstas las principales células implicadas en dicho proceso. Otros elementos son el tejido intersticial, las células fibroblásticas, colágeno y los vasos sanguíneos coronarios. La hipertrofia miocárdica se describe con mayor precisión como un incremento en el tamaño de los cardiomiocitos con o sin aumento en la masa total del músculo cardíaco; no obstante, en la práctica clínica se emplea el término "hipertrofia" para indicar un aumento en la masa y/o grosor de la pared del corazón.

Tres modelos morfológicos generales de remodelación:

Sobrecarga de presión: La cual puede resultar en una remodelación concéntrica del ventrículo izquierdo, ya sea con o sin un incremento global en la masa miocárdica. La remodelación concéntrica se define como un incremento en la proporción del grosor de la pared ventricular en relación al tamaño de la cavidad. En la hipertrofia concéntrica, los cardiomiocitos individuales aumentan su grosor al agregar sarcómeros en paralelo.¹⁰

Carga de volumen: El exceso de volumen provocan un aumento excéntrico del tamaño del ventrículo izquierdo. La hipertrofia excéntrica del ventrículo izquierdo se define por un incremento en el tamaño del corazón y la cavidad. El grosor comparativo de la pared puede ser estándar, mayor o menor. Con el crecimiento excéntrico, los sarcómeros se agregan en serie y los cardiomiocitos individuales aumentan de tamaño.¹⁰

Posterior a un infarto del miocardio: el ventrículo izquierdo experimenta un aumento de volumen debido al tejido elongado e infartado, generando una carga doble de volumen y presión en áreas no afectadas y una hipertrofia mixta concéntrica/excéntrica. La remodelación del ventrículo izquierdo por lo general comienza en las primeras horas después del infarto al miocardio y avanza en el transcurso del tiempo. La remodelación conduce a la reparación de la zona muerta y la formación de cicatrices.¹⁰

7.1.7 Procesos adaptativos y no adaptativos en la remodelación del músculo cardíaco.

Como se mencionó anteriormente, la remodelación cardíaca puede ser tanto beneficiosa como perjudicial. En la fase aguda de la lesión cardíaca, el componente adaptativo ayuda al corazón a mantener su función en relación a la presión o sobrecarga de volumen. En contraste, la remodelación progresiva es perjudicial y está vinculada a un pronóstico desfavorable. No se dispone de información sobre el momento exacto en que ocurre la transición de una remodelación posiblemente adaptativa a una remodelación desadaptativa, de igual forma no hay evidencia de cómo se podría detectar esto en los pacientes.¹¹

7.1.7.1 Alteración celular y molecular

La remodelación implica cambios celulares que causan alteraciones en la estructura, como el aumento de tamaño de las células musculares, la muerte de las células musculares por apoptosis o necrosis, y la proliferación de fibroblastos y fibrosis. Estos cambios en la estructura son una consecuencia de eventos a nivel molecular, tales como modificaciones en la cantidad, actividad y variantes de las proteínas que regulan el crecimiento celular, la supervivencia, la comunicación entre células y la producción de energía.¹¹

Regulación anormal de genes: Se observa una alteración en la regulación de genes involucrados en la señalización por proteínas tirosina quinasas, como la vía PI3K/Akt y la vía de señalización de la aldosterona, lo que puede contribuir a la hipertensión y la inducción de la insuficiencia cardíaca. Reorganización del tejido circulatorio: Se produce una reorganización del tejido circulatorio, lo que lleva a una disminución de la capacidad del corazón para bombear sangre y una reducción de la función endotelial.

Modificación epigenética: Se ha observado que la insuficiencia cardíaca está asociada con cambios epigenéticos en genes involucrados en la respuesta al estrés y en la función cardiovascular. Disturbios en la regulación del estrés oxidativo: La insuficiencia cardíaca se caracteriza por un aumento del estrés oxidativo, lo que puede contribuir a la daño celular y la producción de biomarcadores de enfermedad. ¹¹

7.1.7.2 Activación Neurohumoral

Los principales sistemas neurohumorales involucrados en la respuesta a la IC incluyen el sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la hormona antidiurética. Otras moléculas con actividad vasoactiva que afectan los vasos sanguíneos también se ven impactados, como la endotelina vasoconstrictora y los vasodilatadores péptidos natriurético auricular, péptido natriurético cerebral (BNP) y óxido nítrico. Estos cambios hormonales son evidentes tanto en disfunción sistólica como en disfunción diastólica. ¹²

Las modificaciones en el sistema neurohumoral pueden ayudar a preservar la perfusión de los órganos vitales de dos formas:

Para un sostenimiento de la presión arterial mediante la vasoconstricción, lo que con lleva a la redistribución del flujo sanguíneo hacia órganos indispensables y recuperación del gasto cardíaco a través del incremento de la fuerza de contracción del músculo cardíaco y la frecuencia cardíaca, así como la expansión del volumen de líquido extracelular. La expansión de volumen es generalmente efectiva ya que el corazón puede aumentar el volumen telediastólico en respuesta a un aumento en el retorno venoso, lo

que resulta en un aumento del volumen sistólico (mediante el mecanismo de Frank-Starling).

En la insuficiencia cardíaca, las respuestas compensatorias como los péptidos natriuréticos, el óxido nítrico, las prostaglandinas y la bradicinina tienden a contrarrestar los efectos vasodilatadores y natriuréticos. La activación neurohumoral persistente conlleva efectos adversos desadaptativos. Como el aumento de las presiones diastólicas afecta a las aurículas y a la circulación venosa pulmonar y sistémica; esto provoca un aumento de las presiones capilares que puede resultar en congestión pulmonar y edema periférico.¹²

El incremento en la poscarga del ventrículo izquierdo (VI) debido al aumento en la resistencia periférica puede disminuir la función cardíaca directamente por el incremento en la poscarga del ventrículo izquierdo y, con el tiempo, acelerar la pérdida de la función del músculo cardíaco. Las mejoras en la fuerza de contracción, la frecuencia cardíaca y la poscarga del ventrículo izquierdo debido a ajustes neurohumorales pueden agravar o desencadenar la isquemia en el corazón. Las catecolaminas, la angiotensina II y la aldosterona causan disfunción cardíaca al estimular la apoptosis de miocitos, provocan isoformas fetales inadecuadas de proteínas de contracción y resultan en hipertrofia y fibrosis del corazón.¹²

7.1.7.3 El sistema nervioso simpático

La implicación del sistema nervioso simpático en la insuficiencia cardíaca es compleja y conlleva efectos positivos y negativos. La respuesta inicial a la reducción del gasto cardíaco incluye la activación del sistema nervioso simpático siendo esta de las primeras respuestas, que provoca un incremento en la liberación y una disminución en la captación de norepinefrina en las terminaciones nerviosas adrenérgicas. La disminución de la regulación o las mutaciones genéticas que disminuyen la función de los receptores alfa-2 periféricos pueden aumentar la activación simpática en la insuficiencia cardíaca al no inhibir la liberación de noradrenalina.

Al inicio de la falla cardíaca, el incremento de la fuerza de contracción del ventrículo y la frecuencia cardíaca, provocados por las catecolaminas, contribuyen a sostener el gasto cardíaco, especialmente durante la actividad física. No obstante, al empeorar gradualmente la función ventricular, estos mecanismos dejan de ser adecuados. Asimismo, en la insuficiencia cardíaca los mecanismos naturales que aumentan la contracción del ventrículo debido a la relación entre fuerza y frecuencia se ven disminuidas.¹³

El incremento de la actividad simpática también ocasiona disminución del diámetro sanguíneo a nivel sistémico y pulmonar, así como un aumento en el tono de las venas, lo cual ayuda al mantenimiento de la presión arterial al incrementar la precarga. La vasoconstricción de los vasos sanguíneos en el riñón, inducida por la noradrenalina y la angiotensina II, se da principalmente en la arteriola eferente, lo que resulta en un aumento de la fracción de filtración glomerular y permite mantener la filtración glomerular a pesar de una disminución en el flujo de sangre en el riñón.¹³

La estimulación del sistema simpático se manifiesta en un incremento en los niveles de norepinefrina en la sangre, lo cual se relaciona de manera directa con la severidad de la insuficiencia cardíaca y de forma inversa con la tasa de supervivencia. Junto con la activación simpática generalizada, se observa un incremento en la actividad simpática eferente al corazón en pacientes que padecen insuficiencia cardíaca. Este fenómeno se ha evidenciado por un incremento en la liberación de norepinefrina en el corazón (es decir, niveles altos de norepinefrina en las venas cardíacas).¹³

El incremento constante de la actividad simpática también resulta en una disminución de la cantidad de receptores beta-adrenérgicos en el corazón y en la insensibilización de la señalización de estos receptores. Esto conduce a una disminución en las respuestas inotrópicas y cronotrópicas. Igualmente, el incremento constante de la activación de los receptores beta-adrenérgicos puede provocar cambios moleculares y celulares que favorecen el avance de la disfunción cardíaca al promover la reaparición de proteínas fetales y la muerte de cardiomiocitos por apoptosis o necrosis.¹⁴

Se puede disminuir la activación simpática al tratar eficazmente la insuficiencia cardíaca con un inhibidor de ECA (enzima convertidora de angiotensina.) En un análisis de 223 pacientes con insuficiencia cardíaca leve o moderada, se encontró que la terapia con ramipril durante 12 semanas disminuyó de forma importante la concentración de norepinefrina en plasma en pacientes con alta activación neurohumoral en comparación con aquellos que recibieron placebo.¹⁵

En el estudio SOLVD, los pacientes con una mayor activación neurohumoral, medida a través de la norepinefrina plasmática o la angiotensina II, obtuvieron mayores beneficios de supervivencia al ser tratados con inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina.) en comparación con aquellos con menor activación. Según el estudio mencionado agregar enalapril al tratamiento convencional redujo de forma notable la tasa de mortalidad y de hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia congestiva crónica y fracciones de eyección bajas.¹⁶

7.1.8 Receptores adrenérgicos miocárdicos

Los receptores adrenérgicos beta y alfa del miocardio son responsables de los efectos del sistema nervioso simpático. Estimular los receptores adrenérgicos beta-1 y, en menor medida, beta-2 en los cardiomiocitos incrementa la fuerza de contracción del ventrículo. Estos receptores también son responsables de los efectos negativos de un aumento patológico de catecolaminas en la viabilidad de los miocitos. La apoptosis de células musculares en la insuficiencia cardíaca se relaciona mayormente con los receptores beta-1 adrenérgicos que activan una vía de señalización mediada por AMPc y proteínas G estimulantes.¹⁷

Un exceso de estimulación de los receptores beta-1 puede causar necrosis de miocitos debido a la sobrecarga de calcio y la alteración en la permeabilidad de las mitocondrias. En la insuficiencia cardíaca, hay una reducción selectiva en la densidad de los receptores beta-1 pero no beta-2 en el miocito cardíaco. Como consecuencia, el corazón con insuficiencia puede necesitar más de los receptores adrenérgicos beta-2

para recibir apoyo inotrópico También se ha identificado un cambio genético en el receptor beta-2, donde una treonina es sustituida por isoleucina en el aminoácido 164, provocando una notable reducción en la función receptora.¹⁸

La activación de los receptores presinápticos beta-2 en el miocardio puede provocar efectos adversos. A diferencia de los receptores adrenérgicos alfa-2 presinápticos, que tienen la función de inhibir la liberación de norepinefrina en el sistema simpático, los receptores adrenérgicos beta-2 presinápticos tienen la función de estimular la liberación de norepinefrina. Los betabloqueantes pueden disminuir la liberación de norepinefrina en el corazón al actuar sobre el receptor beta-2, con un efecto más marcado en los betabloqueantes no selectivos en comparación con los selectivos.¹⁸

7.1.9 Sistema renina-angiotensina.

El sistema renina-angiotensina (RAS) juega un papel importante en el control de la fisiología renal, cardíaca y vascular, y su activación es crucial para diversas enfermedades como la hipertensión, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal. La perspectiva tradicional (histórica) del camino RAS empieza con la renina cortando el angiotensinógeno (AGT) para formar la angiotensina I, que se convierte en angiotensina II gracias a la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en el endotelio. La ECA activa la angiotensina II de manera más amplia en el pulmón.¹⁹

La angiotensina II controla la contracción de los vasos sanguíneos y la liberación de aldosterona de la glándula suprarrenal, resultando en retención de sodio y elevación de la presión arterial. En lugar de un solo sistema circulante de RAS, también hay múltiples sistemas tisulares (locales) de renina-angiotensina que operan de forma independiente tanto entre sí como del RAS circulante. Específicamente, la producción de angiotensina II en tejidos a través de estos sistemas locales parece tener efectos fisiológicos igualmente relevantes que la angiotensina II en la circulación y, en ocasiones, incluso más relevantes.¹⁹

En la insuficiencia cardíaca, todos los factores que promueven la liberación de renina renal son activados: disminución del estiramiento en la arteriola aferente glomerular, disminución en el suministro de cloruro a la mácula densa y mayor actividad adrenérgica beta-1. Generalmente, en individuos con insuficiencia cardíaca sintomática, los niveles de renina en plasma suelen estar altos. Asimismo, la angiotensina II puede producirse de forma interna en diferentes partes del cuerpo, como el corazón, los riñones, los vasos sanguíneos, las glándulas suprarrenales y el cerebro.²⁰

Debido a esto, la evaluación de la actividad de renina plasmática o de la concentración de angiotensina II puede no reflejar completamente la actividad de angiotensina II en los tejidos. Por ejemplo. La actividad de la renina plasmática generalmente se mantiene normal en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, a pesar de mantener un bajo gasto cardíaco y la retención de sodio a nivel renal. Investigaciones en modelos experimentales han indicado que la actividad del sistema renina-angiotensina intrarrenal podría ser más intensa en estos casos.²⁰

La angiotensina II tiene múltiples efectos similares a la norepinefrina en la insuficiencia cardíaca: incrementa la retención de sodio (en parte a través de una mayor producción de aldosterona) y provoca constricción de vasos sanguíneos a nivel sistémico y renal. Al igual que la norepinefrina, la angiotensina II puede influir directamente en los miocitos y otros tipos celulares del músculo cardíaco para provocar cambios patológicos como la hipertrofia, la activación de proteínas fetales, la apoptosis y modificaciones en la matriz intersticial.¹⁹

Aldosterona: Se piensa que el exceso de aldosterona en la insuficiencia cardíaca se debe a la activación de las glándulas suprarrenales por la angiotensina II. No obstante, se produce aldosterona localmente en el corazón en relación con la severidad de la insuficiencia cardíaca, un efecto causado por la angiotensina II que induce la enzima aldosterona sintasa (CYP11B2) en el ventrículo afectado.

Se cree que evitar los efectos negativos de la estimulación de los receptores mineralocorticoides cardíacos causados por aldosterona es parte de la mejora en la supervivencia vinculada con el uso de antagonistas de los receptores mineralocorticoides

en ciertos pacientes con insuficiencia cardíaca. Se examinan de manera individual los efectos de los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides en la remodelación.

Polimorfismo del gen ACE: La expresión del gen ACE afecta a las concentraciones de ACE en la sangre y tejidos, ya su vez influye en la presencia de angiotensina II. Este gen puede presentar distintas variantes de inserción (I) o eliminación (D), dando lugar a tres posibles combinaciones genéticas (DD, ID y II). Los niveles de ACE en la sangre y en el corazón son más elevados (de 1,5 a 3 veces) en pacientes con DD que en aquellos con genotipo II, mientras que en pacientes con genotipo ID los valores se encuentran en un punto intermedio.¹⁹

Hormona antidiurética: La hormona antidiurética se libera en mayor cantidad en la insuficiencia cardíaca debido a la activación de los receptores de presión en el seno carotídeo y el arco aórtico, lo cual también estimula la sed. Altos niveles de ADH pueden aumentar la resistencia vascular sistémica en la insuficiencia cardíaca al activar el receptor V1A en estas células del músculo liso y también al mejorar la reabsorción de agua en los túbulos colectores a través del receptor V2, promoviendo así la retención de agua.¹⁹

La mezcla de una reducción en la eliminación de líquidos y un incremento en la absorción de líquidos a través de la seda habitualmente resulta en una disminución en la cantidad de sodio en el plasma. La gravedad de estos fallos suele ser proporcional a la gravedad de la insuficiencia cardíaca. El nivel de hiponatremia es un factor pronóstico crucial para la supervivencia de los pacientes.

Endotelina: Las endotelinas son péptidos vasoconstrictores potentes que se generan en el endotelio vascular y los miocitos cardíacos, y pueden influir en la función del corazón, en la tensión de los vasos sanguíneos y en la resistencia periférica en casos de insuficiencia cardíaca. En pacientes con insuficiencia cardíaca se observa un aumento de la concentración de endotelina en el plasma; investigaciones experimentales indican que la angiotensina II podría ser un factor que contribuye a estos niveles elevados en la insuficiencia cardíaca.²¹

A largo plazo, niveles altos de endotelina (similares a la angiotensina II) pueden tener efectos negativos en el corazón, como la remodelación patológica. Esto ha resultado en la consideración de la supresión de la endotelina como tratamiento para la insuficiencia cardíaca. No obstante, los estudios de bloqueo del receptor de endotelina en individuos con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida no han evidenciado beneficios.

7.1.10 Péptidos Natriuréticos

El sistema de péptidos natriuréticos afecta el manejo de la sal y el agua y la regulación de la presión y puede influir en la estructura y la función del miocardio. El péptido natriurético tipo B (BNP) es una hormona natriurética inicialmente identificada en el cerebro, pero liberada principalmente desde el corazón, particularmente desde los ventrículos. La escisión de la prohormona proBNP produce BNP de 32 aminoácidos biológicamente activo, así como pro-BNP N-terminal de 76 aminoácidos biológicamente inerte (NT-proBNP).¹⁹

El péptido natriurético auricular (ANP) es una hormona liberada por las células del miocardio en las aurículas y, en ocasiones, en los ventrículos, como respuesta a la expansión del volumen y posiblemente al aumento de la tensión de la pared. La liberación de ANP y BNP se incrementa en la insuficiencia cardíaca (HF), debido a que los miocitos ventriculares son estimulados para secretar ANP y BNP en respuesta al aumento y una mayor exposición a neurohormonas (por ejemplo, norepinefrina y angiotensina).

El BNP y el ANP tienen propiedades diuréticas, natriuréticas y vasodilatadoras. Además, también bloquean el sistema renina-angiotensina, la liberación de endotelina y la función simpática a nivel sistémico y renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca, el incremento en la liberación de BNP y ANP puede compensar en parte los efectos de la norepinefrina, la endotelina y la angiotensina II, reduciendo la vasoconstricción y la retención de sodio.¹⁹

En un análisis de pacientes con insuficiencia cardíaca moderadamente grave, se encontró que el uso de un bloqueador oral de la enzima que descompone el ANP (endopeptidasa) produjo disminuciones en los niveles de aldosterona en la sangre y en las presiones de llenado de los ventrículos derecho e izquierdo, además de una reducción en la presión arterial. Un hallazgo inesperado es que los péptidos natriuréticos pueden proteger contra la acumulación de colágeno y la remodelación patológica que contribuye a la insuficiencia cardíaca progresiva. ²²

El BNP circulante es menos del 20% del ANP en individuos sanos, pero puede ser mayor en pacientes con insuficiencia cardíaca; por lo tanto, medir el BNP es más beneficioso que el ANP para evaluar pacientes con esta condición. Debido a esto, se ha acumulado una mayor cantidad de experiencia clínica con BNP plasmático en comparación con ANP plasmático. Se calcula que el BNP tiene una vida media en plasma de alrededor de 20 minutos. No obstante, como se mencionó anteriormente, es probable que las pruebas de BNP analicen una combinación de BNP y proBNP.

Pro-BNP N-terminal en plasma: En individuos sanos, los niveles de BNP y NT-proBNP en plasma son parecidos (alrededor de 10 pmol/L). No obstante, en individuos con disfunción del ventrículo izquierdo, los niveles de NT-proBNP en sangre aumentan más que los de BNP. Los niveles de BNP varían en su escala, una diferencia de los niveles estandarizados de NT-proBNP, lo que dificulta la comparación directa entre ambos. Según se examina más adelante, un valor de NT-proBNP superior a 900 pg/ml tiene una precisión similar a un nivel de BNP superior a 100 pg/ml en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca. ²³

Las personas mayores y las mujeres presentan niveles más altos de NT-proBNP en la sangre en comparación con los hombres. Además, en sujetos con obesidad se observa una disminución en los niveles de BNP y NT-proBNP en plasma, lo que sugiere que los valores de referencia adecuados deben considerar la edad, el sexo y posiblemente el índice de masa corporal (u otra medida de la composición corporal). Asimismo, el NT-proBNP se incrementa cuando hay limitaciones renales y aún no se han definido claramente los niveles de referencia adecuados para diagnosticar a estos pacientes.

7.1.11 Óxido nítrico

NO se produce enzimáticamente a partir de L-arginina por tres formas de NO sintetasa: nNOS (NOS1), iNOS (NOS2) y eNOS (NOS3). Estas enzimas varían significativamente en su ubicación y función. Numerosos tipos de células, especialmente las células endoteliales, producen de forma constante eNOS, produciendo cantidades mínimas de NO controladas por factores reguladores. Sin embargo, normalmente iNOS no está activo, pero cuando es estimulado por citoquinas inflamatorias puede producir cantidades significativas de NO mucho mayores que las generadas por eNOS.¹⁹

7.2 CAPITULO II: PATOLOGÍAS ASOCIADAS.

La insuficiencia cardíaca no es una enfermedad aislada, sino que está estrechamente relacionados con otras comorbilidades que pueden influir en su etiología, evolución y pronóstico. Los pacientes con IC suelen presentar una alta frecuencia de comorbilidades, como diabetes, hipertensión, insuficiencia renal, entre otras, lo que puede complicar el manejo y el tratamiento. de la enfermedad En este sentido, el objetivo del presente capítulo es explorar las comorbilidades más comunes asociadas a la insuficiencia cardíaca, con el fin de entender mejor su impacto en la patogenia y el manejo de esta enfermedad crónica.

7.2.1 Hipertensión arterial

La hipertensión arterial es el factor más común y modificable para el desarrollo de insuficiencia cardíaca, ya que aumenta la carga de trabajo del corazón, lo que resulta en hipertrofia ventricular izquierda y también es un factor de riesgo para enfermedades coronarias. La frecuencia de IC en individuos con hipertensión cambia dependiendo del grupo demográfico y el tiempo de observación. Por ejemplo, alrededor del 2% de los pacientes de alto riesgo con hipertensión en el estudio ACCOMPLISH desarrollaron insuficiencia cardíaca luego de tres años.^{24,25} A diferencia de lo que se ve en la población en general, donde los hipertensos tienen un pronóstico peor que los normotensos, tener una presión arterial elevada antes del tratamiento se relaciona con una mayor supervivencia en pacientes con IC.²⁶

Es posible que esta relación se deba a que una disfunción cardíaca más severa provoque una reducción en la presión arterial sistémica, convirtiendo la presión arterial baja en un indicador de insuficiencia cardíaca más grave. Es importante considerar el tipo de insuficiencia cardíaca presente al tratar la hipertensión en pacientes con IC: sistólica, con alteración en la contractilidad cardíaca; o diastólica, con limitación en el

llenado diastólico y aumento de la rigidez ventricular. La diferencia entre ambos tipos de IC, que no se excluyen entre sí, se puede determinar al medir la fracción de eyección del ventrículo izquierdo a través de ecocardiografía.²⁷

7.2.2 Manejo de la hipertensión arterial en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (IC-FEr).

En el tratamiento de la hipertensión arterial asociada con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, se busca disminuir la precarga y mejorar el gasto cardíaco mediante diuréticos y vasodilatadores, respectivamente. La inhibición de la actividad neurohumoral, mediante fármacos como betabloqueadores o antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona, también puede aumentar la fuerza de contracción del corazón y disminuir la presión arterial.²⁸

Por lo general, los pacientes con hipertensión e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr) deben recibir tratamiento, si es posible, con un inhibidor del sistema renina-angiotensina (SAR) (como un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina [IECA], un inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina [ARNi] o un antagonista del receptor de angiotensina [ARA]), un betabloqueador y un antagonista del receptor de mineralocorticoides.

Este régimen está asociado con la reducción en el riesgo de muerte en pacientes con IC-FEr, muchos pacientes verán un nivel a moderado de mejora en su fracción de eyección, y algunos experimentarán una mejora significativa. Cada uno de estos medicamentos aporta un beneficio adicional al combinarse con los otros.

Inhibición del sistema renina-angiotensina: Los medicamentos del SAR, utilizados en pacientes con IC desde leve hasta avanzado (algunos de los cuales no tienen presión arterial elevada), aumentan el gasto cardíaco, reducen los signos de sobre carga de volumen, disminuyen el riesgo de pérdida de la función cardíaca y reducen las muertes por causas cardiovasculares en un periodo de uno a cuatro años.

A pesar de los beneficios cardiovasculares, los inhibidores del SAR no suelen tener efecto positivo en la función renal de pacientes con insuficiencia cardíaca. A cambio,

se observa un incremento (generalmente leve) de la cantidad de creatinina sérica en alrededor del 30% de los pacientes. Existe una mayor probabilidad de que este problema ocurra en pacientes, cuya función renal depende de la angiotensina II, como aquellos que están bajo tratamiento con dosis elevadas de diuréticos.²⁸

Estos pacientes también enfrentan un mayor riesgo de hipotensión con la primera dosis. Generalmente, no es preciso interrumpir el bloqueador del sistema renina-angiotensina-aldosterona a no ser que haya un incremento del 30 o 35 por ciento en la creatinina plasmática inicial, o si la creatinina sigue subiendo sin estabilizarse. Es importante no atribuir las anomalías de laboratorio causadas por la diuresis excesiva al efecto del inhibidor del RAS.²⁸

Es recomendable evitar el uso de AINEs al mismo tiempo que se toman inhibidores del sistema SAR en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada para no comprometer la mejoría hemodinámica. La vasoconstricción en la insuficiencia cardíaca causada por la angiotensina II se puede mejorar parcialmente con la liberación de prostaglandinas que dilatan los vasos sanguíneos; El uso de AINEs puede reducir la disminución de la resistencia vascular luego de administrar un inhibidor del sistema SAR.²⁸

Se ha comprobado que ciertos betabloqueadores como el carvedilol, el succinato de metoprolol y el bisoprolol mejoran la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca, La mejora en la esperanza de vida parece sumarse a la causada por los inhibidores de la ECA. La terapia con betabloqueadores debe ser contemplada en pacientes con IC de clase II, III o IV de la NYHA. El carvedilol puede resultar especialmente beneficioso para disminuir la presión sanguínea en individuos con insuficiencia cardíaca.²⁸

Los antagonistas del receptor mineralocorticoides se ha comprobado que los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (como espironolactona [25 mg] o eplerenona a 50 mg/día) aumentan la esperanza de vida en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada o en pacientes con infarto de miocardio reciente y disfunción ventricular izquierda. Se ha observado al menos dos formas de beneficiarse: un aumento en los niveles de potasio en la sangre y la protección del corazón contra los efectos tóxicos de la hiperaldosteronismo.²⁸

Se recomienda comenzar el tratamiento con diuréticos, como la furosemida, para tratar los síntomas de retención de líquidos (edema pulmonar o periférico). La disminución de la presión de llenado del corazón causada por la eliminación de líquidos mediante diuréticos puede disminuir la presión arterial, especialmente al bloquear el sistema renina-angiotensina. En personas con exceso de volumen sanguíneo, por lo general no se ve afectado el volumen de sangre bombeado por el corazón, aunque el exceso de producción de orina puede disminuirlo.

La mezcla de hidralazina y dinitrato de isosorbida puede resultar beneficiosa en pacientes con insuficiencia cardíaca que ya estaban recibiendo tratamientos convencionales. No obstante, necesita ser tomado varias veces al día y puede causar más efectos secundarios que un inhibidor de la ECA.²⁸

Las investigaciones indican que muchos bloqueadores de los canales de calcio tienen un impacto negativo en la función cardíaca de los pacientes con IC. No obstante, la amlodipina y la felodipina no tienen efectos negativos en la función cardíaca ni en la tasa de mortalidad. Por consiguiente, aunque estos medicamentos no participan directamente en la terapia de la IC, la amlodipina y la felodipina parecen ser seguras y bien toleradas, pudiendo emplearse para tratar la hipertensión concurrente.²⁸

7.2.3 Manejo de la hipertensión en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada (IC-FEr)

El tratamiento ideal de la hipertensión en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (es decir, disfunción diastólica) no se conoce con certeza. El manejo de estos pacientes generalmente involucra el uso de diuréticos y, si son bien tolerados, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides.²⁹ Se debe tener precaución al usar diuréticos y vasodilatadores como los nitratos, en pacientes con cámara ventricular izquierda pequeña y rígida, ya que son especialmente vulnerables a una reducción excesiva de la precarga. Esto puede causar un llenado inadecuado del ventrículo izquierdo, disminución del gasto cardíaco e hipotensión.³⁰

La disfunción diastólica se presenta comúnmente en pacientes con hipertrofia del ventrículo izquierdo. La mejora de la función diastólica es un objetivo terapéutico crucial en la regresión de la hipertrofia del ventrículo izquierdo. Un estudio recopilatorio publicado en 2003 analizó la efectividad de varios medicamentos contra la hipertensión en términos de su capacidad para tratar la hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con presión arterial alta. ²⁸

7.2.4 Diabetes mellitus

La diabetes tipo II aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca y de morbilidad y mortalidad en pacientes con enfermedad establecida. Las tendencias a largo plazo en la frecuencia de la diabetes y la insuficiencia cardíaca predicen un aumento en la carga de enfermedad y resaltan la importancia de implementar tratamientos efectivos. ³¹ Estudios clínicos actuales han evidenciado la similitud en el funcionamiento del cuerpo entre la diabetes mellitus y la insuficiencia cardíaca, la interacción beneficiosa del tratamiento de ambas enfermedades y la capacidad de las terapias para la diabetes mellitus en reducir el riesgo de complicaciones en la insuficiencia cardíaca. ³²

Un análisis combinado de estudios de grupo de personas publicados entre 1966 y 2018 incluyó información sobre la diabetes tipo 2 de 13 estudios que incluyeron 47 cohortes con un total de 11.925.128 individuos y 249.560 casos incidentes de insuficiencia cardíaca. Dentro de los siete estudios analizados que muestran información sobre el riesgo absoluto de IC, se encontró que el riesgo para las mujeres variaba entre 1,94 y 20,85 por cada 1000 personas-año, mientras que el riesgo para los hombres variaba entre 1,70 y 28,46 por cada 1000 personas-año en estas mismas cohortes. ³²

Elementos relacionados en la insuficiencia cardíaca en individuos adultos con diabetes mellitus: duración de la diabetes mellitus, insulino terapia, mala regulación de los niveles de azúcar en la sangre, mayor índice de masa corporal (IMC) registrado, pequeña cantidad de proteína en la orina, aumento de la creatinina en sangre, enfermedad cardiovascular isquémica, obstrucción en las arterias periféricas.

Entre los pacientes con cardiopatía estructural (estadio B pre-IC), la DM con mal control (hemoglobina glucosilada [HbA1c] $\geq 7,0$ por ciento) se ha asociado con un mayor riesgo de progresión a IC sintomática en comparación con los pacientes sin DM (cociente de riesgos 1,83; IC del 95 %: 1,33-2,51). En pacientes que se encuentran en estadio B en pre-insuficiencia cardíaca, tener diabetes con un control deficiente (HbA1c $\geq 7,0\%$) aumenta el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca sintomática en comparación con quienes no tienen diabetes (riesgo relativo 1,83; IC 95%: 1,33-2,51).³³

A pesar de que se ha comprobado una conexión entre un mal control de los niveles de glucosa y la posibilidad de sufrir insuficiencia cardíaca, no se ha probado que un control más eficiente de la glucemia disminuya la frecuencia de la insuficiencia cardíaca. Un estudio que analizó a 27.049 pacientes con diabetes tipo II encontró que un control más estricto de la glucosa no disminuyó la aparición de insuficiencia cardíaca ni la mortalidad, pero sí redujo los eventos cardiovasculares importantes como infarto agudo al miocardio.

En individuos con diabetes mellitus, la elevación de los niveles de glucosa en sangre, la resistencia a la insulina y el aumento de la cantidad de insulina provocan el crecimiento de células musculares lisas en los vasos sanguíneos, la inflamación, los niveles anormales de lípidos en la sangre y el mal funcionamiento del revestimiento interno de los vasos, lo que acelera el desarrollo de enfermedad arterial coronaria. La enfermedad coronaria es la causa principal de la isquemia y del infarto de miocardio que resulta en disfunción del músculo cardíaco.³³

Alteraciones funcionales y estructurales cardiovasculares relacionada en pacientes con diabetes mellitus:

- Hipertrofia e hiperplasia ventricular, un aumento en el grosor de la pared y mayor rigidez en las arterias, junto con una función sistólica reducida en comparación con personas sin diabetes mellitus
- Un tiempo de preeyección de mayor duración y un tiempo durante la eyección más corto, vinculados con una disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en reposo (FEVI) y una función sistólica reducida.
- Disfunción diastólica, posiblemente debido a un incremento en el tamaño del ventrículo izquierdo.

Aunque la evidencia clínica y de laboratorio respalda los mecanismos propuestos previamente sobre cómo la diabetes y la resistencia a la insulina pueden causar IC, se ha sugerido una relación causal recíproca donde la IC también puede promover la resistencia a la insulina. La activación neurohumoral en la insuficiencia cardíaca conlleva un incremento en el metabolismo de los ácidos grasos libres, lo cual puede provocar resistencia a la insulina tanto a nivel sistémico como a nivel miocárdico.

7.2.5. Manejo de insuficiencia cardíaca con diabetes mellitus tipo II.

El manejo de la insuficiencia cardíaca en individuos con diabetes es en su mayoría similar al de aquellos sin diabetes. La colaboración de un equipo con diversas disciplinas puede ser beneficiosa, aunque la información detallada sobre los programas para pacientes con insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus es escasa.³⁴

Manejo de IC-FEr: el tratamiento con medicamentos para la IC-FEr en adultos con DM es en su mayoría idéntico al de adultos sin DM; La efectividad del tratamiento médico es equiparable en ambas poblaciones. Existen pruebas que respaldan este método para la IC-FEr, con datos disponibles para medicamentos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARA II) o inhibidores del receptor de angiotensina-nepirilisina (ARNI), betabloqueantes, antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2.

La dapagliflozina, un inhibidor de SGLT2, el cual mostró beneficios similares en el resultado principal (hospitalización por IC, visita de urgencia con terapia intravenosa para IC o muerte por causas cardiovasculares) tanto en pacientes con diabetes tipo 2 (HR 0,75, IC del 95 % 0,63-0,90) como en pacientes sin diabetes tipo 2 (HR 0,73, IC del 95 % 0,60-0,88) en el estudio DAPA-HF.³⁴ De igual forma, el impacto de la empagliflozina en el resultado combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca el cual fue comparativo tanto en individuos con diabetes tipo 2 (HR 0,72, IC del 95 % 0,60-0,87) como en aquellos sin diabetes. tipo 2 (HR 0,78, IC del 95 % 0,64-0,97).³⁴

Manejo de IC-FEp: El manejo médico de la IC-FEp en adultos con diabetes mellitus es similar al de otros adultos e implica el uso correcto de diuréticos, un inhibidor de SGLT2, ARM y sacubitril-valsartán. Se discute en otro lugar el enfoque para el uso de estos agentes en pacientes con IC-FEp con y sin diabetes mellitus. Aunque los inhibidores de SGLT2 tienen beneficios para los pacientes con IC-FEp, no son la primera opción de tratamiento para la hiperglucemia en la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2.

El tratamiento inicial en la mayoría de los casos de diabetes tipo 2 consiste en seguir una dieta, bajar de peso, hacer ejercicio y tomar metformina (si no hay contraindicaciones), mientras que el tratamiento a largo plazo varía según las necesidades de cada persona e incluye frecuentemente varios medicamentos. Normalmente, antes de empezar con un inhibidor de SGLT2, solemos hablar con el proveedor de atención de la diabetes del paciente.³⁴

7.2.6 Síndrome cardiorenal (SCR).

El síndrome cardiorenal (SCR) se refiere a una condición médica donde existe una interacción recíproca entre la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia renal. En otras palabras, cuando uno de estos dos órganos muestra algún tipo de problema agudo o crónico, impacta negativamente al otro órgano. Esto significa que la disfunción del corazón puede afectar la función de los riñones y viceversa.³⁵

A pesar de que no se entienden completamente, existen múltiples interacciones complejas entre el órgano cardíacos y renales que son la causa del síndrome cardiorenal (SCR). La noción tradicional de que la hipotensión y la disminución en el gasto cardíaco son las principales causantes de la reducción en la perfusión renal ha sido demostrada como una simplificación exagerada de la situación.

La función del riñón se controla en varios niveles y la TFG se ve especialmente afectada por el sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que le otorga cierta autonomía en relación con la presión arterial sistémica. En realidad, la presión arterial es

normal o alta en la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca, y aproximadamente la mitad de ellos tienen una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) conservada.

El aspecto hemodinámico se relaciona principalmente con una disminución en el flujo sanguíneo del corazón, pero también se ve influenciado por el aumento de la presión a nivel venoso, lo que provoca una acumulación de fluido en los órganos internos y, en última instancia, puede causar daño renal debido a la falta de oxígeno. Además, se incluyen factores humorales como la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, ciertos péptidos natriuréticos, la estimulación del sistema nervioso simpático y el daño causado por la liberación de citoquinas.³⁵

Síndrome cardiorenal tipo I: La disminución abrupta de la función del corazón que causa daño en los riñones agudos (LRA) se presenta alrededor de un tercio de los pacientes ingresados con insuficiencia cardíaca aguda (ICA) y puede manifestarse en pacientes con enfermedades crónicas en uno o ambos órganos. La LRA se distingue por los criterios KDIGO 2012, que implican un incremento en los niveles de creatinina sérica (CS) de al menos 0,3 mg/dl en las primeras 48 horas o un aumento del 50% en los siete días siguientes con respecto al valor.

Es fundamental considerar el término "empuje de la función renal" (EFR), que se define comúnmente como un incremento de al menos 0,3 mg/dl o del 25% en los niveles de creatinina sérica al momento del alta hospitalaria respecto a los valores de ingreso, y se emplea en la mayoría de los estudios como un predictor de mal pronóstico.

Síndrome cardiorenal tipo II: Se trata de una insuficiencia cardíaca crónica que resulta en enfermedad renal crónica (ERC). Esta condición se observa en el 42% de los pacientes y se asocia con un aumento del doble en la mortalidad. No se ha establecido una correlación entre la función renal inicial y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), lo que indica que esta relación es más compleja que simplemente una reducción en la capacidad de bombeo del corazón.

Síndrome cardiorenal tipo III: Una lesión renal aguda (LRA) inicial puede resultar en daño cardíaco agudo, como isquemia, arritmias o insuficiencia cardíaca aguda. Hay varias clases de mecanismos implicados. Las toxinas urémicas pueden reducir la capacidad de contracción del corazón y provocar pericarditis, aun cuando las sustancias específicas responsables no han sido totalmente identificadas.³⁵

El exceso de líquido puede causar retención de líquidos en los pulmones, lo cual empeora debido a la constricción de los vasos sanguíneos pulmonares causada por la acidosis metabólica, lo que a su vez puede provocar problemas de ritmo cardíaco junto con altos niveles de potasio en la sangre. La función del músculo cardíaco también puede reducirse debido al proceso inflamatorio en una LRA. Síndrome cardiorenal tipo IV: La enfermedad renal crónica (ERC) afecta al corazón al provocar hipertrofia ventricular, disfunción diastólica y más eventos cardiovasculares (ECV). A medida que la función renal empeora o la presencia de albuminuria se intensifica, tanto la mortalidad como la frecuencia de ECV aumentan.

Síndrome cardiorenal tipo V: Hace referencia a la afectación al mismo tiempo de la función del riñón y del corazón debido a un trastorno sistémico agudo o crónico, que puede involucrar enfermedades como sepsis, lupus eritematoso sistémico, diabetes, hipertensión, sarcoidosis, amiloidosis, entre otras.³⁵ Sería recomendable implementar un enfoque integral en el manejo de los pacientes diagnosticados.

7.2.7 Manejo del síndrome cardiorenal

Desde el comienzo del seguimiento. Esto requeriría analizar la condición inicial de cada paciente en función de los factores de riesgo modificables conocidos. Los factores comunes incluyen el tabaquismo, la falta de ejercicio, la hipertensión, la obesidad, el síndrome metabólico, la diabetes y los altos niveles de lípidos en la sangre, además de factores específicos de la enfermedad renal crónica como la anemia, el hiperparatiroidismo, la inflamación y la microalbuminuria.

Una vez identificados estos factores, es fundamental implementar medidas para controlarlos. Esto implica dejar de fumar, controlar cuidadosamente el metabolismo en diabéticos (con hemoglobina glucosilada < 7,5 % como meta), y mantener la presión arterial por debajo de ciertos niveles (idealmente < 130/80 mmHg o incluso 125/75 mmHg si hay una excreción de proteínas en la orina superior a 1 g/día). En caso de ser necesario, pueden recetarse estatinas para manejar el colesterol, con la meta de lograr niveles de LDL inferiores a 100 mg/dl.³⁵

En situaciones de insuficiencia cardíaca no respondida al tratamiento y enfermedad renal crónica de nivel III, se pueden contemplar la ultrafiltración y la diálisis peritoneal ambulatoria como posibles alternativas. Cuando el tratamiento estándar no funciona y es necesario, se debe considerar la opción de un inyector cardíaco o renal, así como la utilización de soporte ventricular.³⁵

7.2.8 Cardiopatía reumática.

La enfermedad cardiovascular causada por la cardiopatía reumática (CCR) continúa siendo una de las principales causas de enfermedad en los países en vías de desarrollo, a pesar de que su incidencia ha disminuido considerablemente en los países desarrollados en los últimos cien años. Las cifras sobre la carga global de enfermedades indican un crecimiento continuo de la frecuencia en naciones con ingresos moderados y bajos, con aproximadamente 40 millones de individuos afectados por CCR a nivel mundial en 2019.³⁶

dependerá del grado de gravedad de la enfermedad, según se detalla para cada tipo de lesión valvular. Las instrucciones habituales se siguen para la intervención en la válvula. La decisión sobre qué procedimiento a realizar (por ejemplo, reparar o reemplazar la válvula mitral) depende de las características del paciente y las alternativas de tratamiento que existan.³⁶

Se recomienda evitar el uso de glucocorticoides e inmunoglobulina intravenosa para tratar la carditis. Un estudio exhaustivo de ocho ensayos controlados aleatorios (la mayoría publicados antes de 1966) examinó a 996 pacientes que recibieron tratamiento antiinflamatorio, como glucocorticoides, aspirina e IgV. No se encontró una diferencia importante en el riesgo de enfermedad cardíaca al año entre los grupos tratados con glucocorticoides y aspirina (seis estudios, 907 participantes, riesgo relativo [RR] 0,87, IC del 95%: 0,66-1,15). Un estudio no encontró una diferencia significativa en la incidencia de carditis después de un año al comparar IgV con placebo (RR 0,87, IC 95%: 0,55-1,39).³⁸

7.2.9 COVID-19 y enfermedad cardiovascular.

El entendimiento sobre el COVID-19 y sus medidas de prevención, detección, tratamiento y evolución, está aumentando de manera rápida. Se ha comprobado que la infección o el tratamiento pueden causar problemas cardiovasculares como insuficiencia cardíaca, daño en el músculo cardíaco, falta de oxígeno o alargamiento del QTc.³⁹ El aumento de los niveles de troponina es frecuente en pacientes con infecciones respiratorias graves; El virus SARS-CoV-2 no es una excepción. Se registraron daños al corazón en 5 de los primeros 41 pacientes diagnosticados con COVID-19 en Wuhan. Un informe de la comisión nacional de salud de China encontró que el 12% de los pacientes hospitalizados sin antecedentes de enfermedad cardiovascular presentaron niveles elevados de troponina y sufrieron paro cardíaco.

Wang et al informa sobre 138 pacientes en su cohorte, en donde la lesión cardíaca fue definida como una prueba positiva de troponina I de alta sensibilidad o cambios nuevos en electrocardiogramas o ecocardiogramas. Encontraron este hallazgo en el 7,2% de los pacientes y en el 22% de los que necesitaron cuidados intensivos. Los pacientes que necesitan ser ingresados en la UCI presentan niveles mucho más altos de creatina-quinasa (CK-MB) en comparación con los pacientes tratados en otros servicios. Estos descubrimientos indican una conexión entre la gravedad de la infección y la extensión del daño al músculo del corazón.³⁹

7.3 CAPITULO III: CLASIFICACIÓN Y TRATAMIENTO SEGÚN ESTADIOS Y FUNCIÓN VENTRICULAR.

Existen diversas formas de clasificar y estadificar la insuficiencia cardíaca como, por ejemplo: clasificación de la severidad la cual fue descrita inicialmente por la “New York Heart Association” (NYHA), clasificación según estadios descrita desde el año 2005 y aún vigente por el “American College of Cardiology” (ACC) y la “American Heart Association” (AHA) y la clasificación según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) descrita inicialmente en el año 2016 en la guía de práctica clínica sobre insuficiencia cardíaca de la “European Society of Cardiology” (ESC) y nuevamente mencionada en la guía 2023.

7.3.1 Clasificación de severidad “New York Heart Association” (NYHA)

La clasificación de la NYHA se utiliza para caracterizar los síntomas y la capacidad funcional de los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática (estadio C) o avanzada (estadio D). Esta es una evaluación subjetiva realizada por un médico y puede variar en el tiempo, su reproducibilidad y validez puede tener limitación más sin embargo es un predictor independiente de mortalidad.¹

NYHA nivel I: Sin restricciones en la actividad física. El ejercicio normal no causa signos de insuficiencia cardíaca. NYHA clase II: Ligera restricción en la capacidad de realizar ejercicio físico. Aunque sin presencia de síntomas en reposo, la actividad física ordinaria desencadena dificultad respiratoria. NYHA clase III: Restricción significativa de la capacidad física. Sin presencia de síntomas en reposo, aparición de dificultad respiratoria con menos actividad física de lo normal. Puede completar cualquier actividad que requiera ≤ 2 TME: ducharse o vestirse sin detenerse, alisar y tender la cama, limpiar ventanas, jugar al golf, caminar a 4 km/h.

NYHA clase IV: Incapaz de realizar cualquier actividad física sin experimentar síntomas de insuficiencia cardíaca incluso con presencia de síntomas en reposo. No

puede realizar o completar actividades que requieran ≥ 2 TME (equivalente metabólico de la tarea, una medida de cuánta energía se gasta en comparación con el resto en reposo.); no puede realizar las actividades mencionadas.

7.3.2 La clasificación por estadios del ACC/AHA.

Los cambios en la estructura del corazón son descritos por estadios de la insuficiencia cardíaca. Se identifican cuatro estadios de insuficiencia cardíaca A, B, C y D. En base al daño estructural o riesgo presente, es útil al definir estas etapas de la Insuficiencia cardíaca, en las cuales se pueden implementar conductas terapéuticas preventivas en poblaciones con riesgo alto de desarrollar insuficiencia cardíaca, como es el caso de los estadios A y B o terapia de rescate en los estadios C y D.¹

7.3.2.1 Estadio A (riesgo de insuficiencia cardíaca):

Paciente con riesgo de insuficiencia cardíaca, pero sin síntomas o signos actuales referentes a insuficiencia cardíaca, sin cardiopatía estructural y/o funcional y sin presencia de biomarcadores de estiramiento o injuria presentes. Es aquel paciente con patologías como hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, exposición a agentes cardiotóxicos, antecedente familiar de cardiomiopatía.¹

Son asintomáticos, y no tienen daños cardíacos, pero presentan factores de riesgo para insuficiencia cardíaca. Los que se clasifican como pertenecientes a la etapa “B” son asintomáticos, pero tienen signos de daño estructural cardíaco. Los pacientes en la etapa “C” son aquellos con daño cardíaco y con síntomas, mientras que los de la etapa “D” presentan la enfermedad en su etapa final. Los pacientes en las etapas A y B se clasificarían de acuerdo al NYHA como Clase I porque los pacientes son asintomáticos. Nueva clasificación de la insuficiencia cardíaca (según la ACC/AHA).

Las recomendaciones terapéuticas para este estadio buscan adoptar buenos hábitos de vida, hacer ejercicio y controlar los factores de riesgo como la hipertensión arterial (manteniendo la presión arterial por debajo de 130/80 mm Hg según las guías de tratamiento médico) y en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular

establecida o con alto riesgo cardiovascular, se promueve utilizar inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT2) para prevenir las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.¹

7.3.2.2 Estadio B (pre- insuficiencia cardíaca)

Ausencia de síntomas o signos de insuficiencia cardíaca y evidencia de 1 de los siguientes: cardiopatía estructural; función sistólica ventricular izquierda o derecha reducida, fracción de eyección reducida, tensión reducida, hipertrofia ventricular, agrandamiento de las cámaras, anomalías del movimiento de la pared, cardiopatía valvular. Evidencia de aumento de las presiones de llenado: Por mediciones hemodinámicas invasivas, por imágenes no invasivas que sugieran presiones de llenado elevadas (p. ej. Ecocardiografía Doppler).¹

Pacientes con factores de riesgo y niveles elevados de péptido natriurético tipo B (BNP) o troponina cardíaca persistentemente elevada en ausencia de diagnósticos concurrentes que den lugar a tales elevaciones de biomarcadores, como síndrome coronario agudo, enfermedad renal crónica, embolia pulmonar o miocardiopericarditis. Manejo del estadio B se basa en la prevención de aparición clínicamente del síndrome de insuficiencia cardíaca, en pacientes con pre-insuficiencia cardíaca. La principal recomendación presentada en la guía de manejo de la insuficiencia cardíaca de ACC/AHA en estadio B con grado de evidencia 1A, en pacientes con FEVI $\leq 40\%$, los IECA deben ser para prevenir la IC sintomática y reducir la mortalidad.¹

En pacientes con un infarto al miocardio reciente y una FEVI $\leq 40\%$. que no toleran los IECA, debe utilizarse un ARA-II para prevenir la insuficiencia cardíaca sintomática y reducir la mortalidad. En pacientes con antecedentes recientes o remotos de infarto al miocardio o síndrome coronario agudo, las estatinas deben utilizarse para prevenir la insuficiencia cardíaca sintomática y los acontecimientos cardiovasculares adversos.¹

En los pacientes que se encuentran al menos 40 días después de un infarto al miocardio con FEVI $\leq 30\%$ y síntomas de clase I de la NYHA mientras reciben tratamiento dirigido según las guías (TDG) y tienen expectativas razonables de supervivencia

significativa durante >1 año, se recomienda un desfibrilador cardioversor implantable (DAI) para la prevención primaria de la muerte súbita cardíaca (MSC) con el fin de reducir la mortalidad total.¹

En general, todas las recomendaciones para pacientes con IC en estadio A también se aplican a los pacientes con IC en estadio B. El estadio B (pre-IC) representa una fase de anomalías cardíacas estructurales y funcionales estructurales y funcionales clínicamente el riesgo de IC sintomática. La identificación de individuos con IC en estadio B ofrece la oportunidad de iniciar modificación del estilo de vida y un tratamiento farmacológico que puede prevenir o retrasar la transición a IC sintomática (estadio C/D). (estadio C/D).¹

En términos generales, las mismas recomendaciones se aplican a los pacientes en estadios A y B de insuficiencia cardíaca. El estadio B, también conocido como pre-IC, se caracteriza por anomalías en la estructura y función cardíaca, aumentando el riesgo de desarrollar síntomas de IC. Identificar a personas en estadio B de Insuficiencia Cardíaca brinda la posibilidad de comenzar cambios en el estilo de vida y recibir medicamentos que pueden prevenir o retrasar el avance a la etapa sintomática (estadio C/D).

Diversas recomendaciones de tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) en fase B son incluidas en guías de práctica clínica del ACC/AHA. A pesar de estudios que resaltan el mayor riesgo de insuficiencia cardíaca (IC) asociado a disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo asintomática, tratamientos como inhibidores del sistema renina-angiotensina y betabloqueantes han demostrado beneficios principalmente en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) baja (FEVI <35%-40%).³

7.3.2.3 Estadio C (insuficiencia cardiaca sintomática)

Cardiopatía estructural con síntomas actuales o previos de insuficiencia cardiaca. Las recomendaciones según la guía ACC/AHA para el manejo de la insuficiencia cardiaca, que dada la complejidad de la gestión de la insuficiencia cardíaca y la coordinación de los servicios de salud y sociales, lo óptimo es que la atención de la insuficiencia cardíaca sea llevada a cabo por equipos multidisciplinarios que integren cardiólogos, enfermeras y farmacéuticos especializados en insuficiencia cardiaca, con nutricionistas, expertos en salud mental, trabajadores sociales, médicos de atención primaria y otros profesionales especializados.³

El autocuidado en la insuficiencia cardiaca incluye la adherencia al tratamiento y mantener hábitos saludables. Los individuos con insuficiencia cardíaca necesitan instruirse en la correcta toma de medicamentos, limitar la ingesta de sodio, mantenerse en movimiento y recibir vacunas. Además, es necesario saber identificar los signos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y reaccionar adecuadamente frente a ellos.³

Los pacientes con IC necesitan tiempo y apoyo para adquirir habilidades y superar las barreras que impiden un autocuidado eficaz. Las medidas enumeradas como recomendaciones de clase 1 para los pacientes en estadios A y B se recomiendan, en su caso, para los pacientes en estadio C. El tratamiento farmacológico de la Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida debe basarse en el tratamiento médico especializado, según guías de tratamiento.³

7.3.2.4 Estadio D (insuficiencia cardíaca avanzada)

Podemos definir el estadio D como síntomas marcados de insuficiencia cardíaca que interfieren en la vida diaria y con hospitalizaciones recurrentes a pesar de los intentos de optimizar el tratamiento médico guiado. han sido empleados diferentes términos para caracterizar a este grupo, tales como insuficiencia cardíaca "terminal", "avanzada" y "refractaria".³

En el año 2018, La definición de insuficiencia cardiaca avanzada de la Sociedad Europea de Cardiología fue modificada e incluye ahora 4 criterios diferentes. La nueva

definición se centra en los síntomas que no responden al tratamiento. En vez de enfocarse en la función del corazón, se reconoce de manera más clara que la insuficiencia cardíaca avanzada puede presentarse en pacientes sin una fracción de eyección severamente reducida³. Todos estos criterios deben estar presentes a pesar del tratamiento óptimo pautado: por síntomas graves y persistentes de IC (clase III [avanzada] o IV de la NYHA). La disfunción cardíaca grave definida por ≥ 1 de estos: fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 30\%$ y falla del ventrículo derecho aislado.

Hospitalizaciones o visitas no planificadas en los últimos 12 meses por episodios de: congestión que requiere altas dosis de diuréticos intravenosos o combinaciones de diuréticos, bajo gasto que requiere inotrópicos o medicamentos vasoactivos, arritmias malignas, deterioro grave de la capacidad de realizar ejercicio, con incapacidad para hacer ejercicio o baja distancia en la prueba de la marcha de 6 minutos (< 300 m) o consumo de oxígeno (VO_2) máximo ($< 12-14$ ml/kg/min) estimado de origen cardíaco.

El Registro Interinstitucional de Asistencia Circulatoria Mecánicamente Asistida por sus siglas en inglés INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) ha desarrollado 7 perfiles que estratifican mejor a los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada:

- Shock cardiogénico crítico.
- Declive progresivo: "Dependiente" de soporte inotrópico pero que, no obstante, muestra signos de deterioro continuo de la nutrición, la función renal, retención de líquidos u otro indicador importante del estado.
- Estable pero dependiente de inotrópicos.
- Síntomas en reposo en terapia ambulatoria oral.
- Intolerancia al esfuerzo.
- Esfuerzo limitado.
- Clase III de la NYHA avanzada

7.3.3 Clasificación en base a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

La clasificación en base a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (VEI) es una herramienta utilizada en la cardiología para evaluar la función ventricular izquierda y diagnosticar enfermedades cardíacas. La fracción de eyección del VEI se define como la cantidad de sangre eyectada por el ventrículo izquierdo por cada latido, expresada como un porcentaje del volumen total de sangre almacenada en el ventrículo. Un valor normal de la fracción de eyección del VEI se considera alrededor del 50-70%.

La fracción de eyección del ventrículo (FEV) es un parámetro importante en la evaluación de la función ventricular y el diagnóstico de enfermedades cardíacas. El FEV se define como el porcentaje de sangre que el ventrículo es capaz de eyectar con cada latido. El FEV es crítica para evaluar la función cardíaca y determinar el estado de salud general del paciente. La clasificación del FEV es fundamental para identificar el nivel de compromiso ventricular y guiar el tratamiento.

7.3.3.1 Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.

Para diagnosticar insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr) es necesario tener síntomas y/o signos de insuficiencia cardíaca y un FEVI menor al 40%. Por lo general se obtiene a través de ecocardiografía. En el informe de posición de la “European Association of Cardiovascular Imaging “(EACVI) se describen las pautas de calidad para evaluar la función sistólica del VI a través de ecocardiografía. Los objetivos del tratamiento farmacológico para pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, se enfoca fundamentalmente en la terapia farmacológica en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr) y debe ser utilizada antes de contemplar el uso de dispositivos, en conjunto con intervenciones no farmacológicas.⁴⁰

El tratamiento de los pacientes con IC-FEr tiene tres objetivos principales: reducción de la mortalidad, prevención de re-hospitalizaciones recurrentes por intensificación de la insuficiencia cardíaca, mejora del estado clínico, la capacidad funcional y calidad de vida.

La estrategia de tratamiento, incluyendo fármacos y dispositivos en pacientes con IC-FEr, para las indicaciones de Clase I para la reducción de la mortalidad (ya sea por todas las causas o Cardiovasculares). A continuación, se resumen las recomendaciones para cada tratamiento.

Principios generales de la farmacoterapia de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Se ha demostrado que la modulación de los sistemas renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y nervioso simpático con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina (IRA), betabloqueantes y antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM), y un nuevo grupo de medicamentos los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) mejora la supervivencia, reduce el riesgo de hospitalizaciones.

Estos fármacos constituyen la base de la farmacoterapia de los pacientes con IC-FEr. Se recomiendan los 4 pilares como tratamiento básico para estos pacientes, a menos que los fármacos estén contraindicados o no se toleren.

- Antagonista del sistema renina-angiotensina-aldosterona, con preferencia por un inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina (ARNI; es decir, sacubitril-valsartán).
- Betabloqueador.
- Antagonista del receptor de mineralocorticoides (MRA).
- Inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2).

Este grupo farmacológico en el tratamiento se fundamenta en pruebas indirectas de estudios clínicos que evaluaron principalmente una terapia contra placebo junto con la terapia estándar. No hay estudios que comparen distintos tratamientos directamente, y la terapia inicial no fue la mejor en los ensayos clínicos posteriores sobre el tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca, lo que restringe las comparaciones indirectas. A pesar de esto, en estudios a gran escala, cada uno de estos grupos de fármacos demostró una reducción en la morbilidad, mortalidad y reingreso hospitalario en comparación con placebo.

7.3.3.1.1 Pilar I: Sacubitril-valsartán, inhibidor de la ECA o ARA II.

Se sugiere que los pacientes con antecedentes de NYHA de clase II a III y FEVI $\leq 40\%$ reciban sacubitril-valsartán como terapia inicial, en lugar de otras opciones como inhibidores de la ECA, ARA II en monoterapia o agentes vasodilatadores de otras clases, siempre y cuando estén adecuadamente tratados para la sobrecarga de volumen y estén bien compensados clínicamente. Por lo general, solo iniciamos el tratamiento con sacubitril-valsartán en pacientes con una presión arterial sistólica ≥ 100 mmHg y que puedan pagar el medicamento de manera consistente. Es necesario interrumpir otras terapias vasodilatadoras, a excepción de los betabloqueantes vasodilatadores y los antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM), para poder recibir tratamiento con sacubitril-valsartán⁴¹

Para pacientes con características similares que no pueden usar sacubitril-valsartán (por ejemplo, debido a hipotensión) o no lo pueden obtener de forma segura, se aconseja optar por un inhibidor de la ECA o un ARA II en lugar de otros vasodilatadores de diferentes clases. En pacientes que no toleran ARNI, IECA o ARA II por motivos como hipercalcemia o disfunción renal, puede usarse hidralazina-dinitrato de isosorbida u otro fármaco como alternativa. Se evalúa de forma independiente el enfoque para estos pacientes.

Precauciones generales: por lo general, no iniciamos ni continuamos el tratamiento con sacubitril-valsartán, inhibidor de la ECA o ARA II en las siguientes situaciones: Hipotensión o insuficiencia cardíaca descompensada; generalmente, es necesario que la presión arterial sistólica sea ≥ 90 mmHg y no haya signos de deterioro o descompensación grave de insuficiencia cardíaca antes de comenzar un tratamiento con un ARNI, un inhibidor de la ECA o un ARA II.

Enfermedad renal crónica o aguda e hipercalcemia: ARNI e inhibidores de la ECA y ARA II debe iniciarse con precaución en las dosis más bajas en pacientes que tienen una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) < 30 ml/min por $1,73$ m² y no debe iniciarse ni aumentarse la dosis si el nivel de potasio es mayor a $5,0$ mEq/L.

Angioedema: El angioedema puede ser causado por el sacubitril-valsartán y los inhibidores de la ECA al inhibir el sistema de calicreína y aumentar la bradicinina. El angioedema anterior, sin importar su origen, prohíbe totalmente el uso de sacubitril-valsartán como tratamiento. Las investigaciones indican que la frecuencia de angioedema al tomar ARA II es comparable a la de otros medicamentos antihipertensivos.⁴¹

Uso simultáneo de múltiples inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y neprilisina: los agentes de esta clase (es decir, inhibidores de la ECA, ARAII, ARNI, no deben usarse en combinación; solo se debe usar un agente en un momento dado. El uso simultáneo de múltiples agentes de esta clase de medicamentos se asocia con un mayor riesgo de toxicidad.

Uso durante el embarazo y la lactancia: el uso de sacubitril-valsartán, inhibidores de la ECA y ARA II no se recomienda durante el embarazo por su posible efecto teratogénico. Durante la lactancia, es posible utilizar algunos de estos agentes.

Cambiar de un inhibidor de la ECA a sacubitril-valsartán: Evite dar sacubitril-valsartán a pacientes que hayan usado un inhibidor de la ECA en las últimas 36 horas por el riesgo de angioedema. Iniciar sacubitril-valsartán en pacientes que toman un inhibidor de la ECA y empezar un inhibidor de la ECA en pacientes que toman sacubitril-valsartán es apropiado.

7.3.3.1.2 Pilar II: Betabloqueadores.

Se sugiere utilizar succinato de metoprolol, carvedilol, carvedilol de liberación prolongada o bisoprolol en lugar de otros betabloqueantes. Frecuentemente se comienza con betabloqueantes después de tratar la sobrecarga de volumen y poco después de que el paciente haya comenzado con una sola terapia de ARNI, inhibidor de la ECA o ARA II,⁴¹. Algunos pacientes pueden ser más propensos que otros a tolerar ciertos betabloqueantes como en estos casos:

Hipertensión e hipotensión: El carvedilol puede causar una reducción más significativa en la presión arterial en comparación con otros betabloqueadores preferidos

debido a su capacidad antagonista del alfa-1. A cambio, el carvedilol puede tener un mayor efecto en la presión arterial en comparación con el succinato de metoprolol y el bisoprolol.

Asma: En casos de pacientes con asma moderada a grave y obstrucción crónica de las vías respiratorias, usualmente comenzamos el tratamiento con una dosis baja de succinato de metoprolol o bisoprolol. No empleamos carvedilol en pacientes con asma que presenten síntomas leves persistentes o más graves.⁴¹

El tratamiento debe iniciarse con una cantidad pequeña y aumentarse cada dos semanas hasta llegar a la dosis deseada o si los síntomas lo requieren. Debería esforzarse al máximo por lograr la dosis objetivo, ya que los beneficios parecen depender de esta o estar vinculados con el nivel de betabloqueo. No utilizamos la frecuencia cardiaca como meta o guía en la terapia, no existe un valor descrito como meta en este tipo de estrategia.

No obstante, hasta las cantidades mínimas resultan beneficiosas y se recomienda su uso en caso de que no se puedan tolerar dosis mayores. Es común que una dosis que no se toleró bien al principio durante el aumento de dosis pueda ser tolerada más adelante o con un aumento de dosis más gradual.

Precauciones generales: Las contraindicaciones relativas al tratamiento con betabloqueantes incluyen las siguientes:

Bradicardia o bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado: Si el paciente sufre un bloqueo AV de segundo o tercer grado y no cuenta con un marcapasos, se desaconseja, de manera relativa, la terapia con betabloqueantes. Sin embargo, es necesario evaluar al paciente para determinar la colocación adecuada de un marcapasos, un desfibrilador cardioversor implantable o un dispositivo de resincronización cardíaca.⁴¹

Insuficiencia cardíaca grave: en pacientes con síntomas persistentes de insuficiencia cardíaca de clase IV de la NYHA o IC de estadio D, los betabloqueadores deben utilizarse en raras ocasiones y solo por especialistas experimentados en insuficiencia cardíaca; estos pacientes corren el riesgo de sufrir descompensación causada por el efecto inotrópico negativo de los betabloqueadores.⁴¹ Aunque una pequeña fracción de los

pacientes incluidos en los ensayos de betabloqueadores tenían síntomas de insuficiencia cardiaca de clase IV, los resultados favorables de estos ensayos son más aplicables a los pacientes con síntomas de insuficiencia cardiaca de clase II o III que comprendían la mayoría de estos ensayos.

Es necesario advertir al paciente que los betabloqueadores pueden causar un incremento de los síntomas por un período de una o dos semanas. Es necesario que los pacientes midan el peso cada día y se comuniquen con el médico si han aumentado de peso entre 1 y 1,5 kg durante tres días seguidos o más. La única forma de tratar el aumento de peso es con diuréticos, sin embargo, si el edema es resistente o la situación empeora, podría ser necesario disminuir la dosis o suspender temporalmente el betabloqueante.

7.3.3.1.3 Pilar III: Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (MRA).

Se recomienda el uso de eplerenona en lugar de espironolactona. Esta inclinación se fundamenta en la reducción del riesgo de efectos secundarios en el sistema endocrino (por ejemplo, ginecomastia, impotencia en los hombres) con eplerenona. No obstante, si el precio es un obstáculo para acceder al tratamiento con eplerenona, la espironolactona es una alternativa inicial adecuada. Normalmente comenzamos el tratamiento MRA poco después de iniciar un inhibidor de sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS-neprilisina) y un betabloqueador, mientras damos tiempo suficiente para evaluar el impacto de estos medicamentos en la función renal, la hipercalcemia y la estabilidad clínica del paciente.⁴¹

El inicio del tratamiento con antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) se limita a pacientes cuyo potasio sérico y función renal se pueden controlar cuidadosamente y que tienen un potasio sérico inicial $<5,0$ mEq/L y una TFGe ≥ 30 mL/min por $1,73$ m². Durante el tratamiento con ARM, el potasio sérico no debe superar los $5,5$ mEq/L sin un cambio apropiado en la dosis. El comienzo de la terapia con ARM está restringido a individuos cuyos niveles de potasio en sangre y función renal puedan ser monitoreados de cerca, y que presentan un nivel inicial de potasio en sangre $<5,0$

mEq/L y una tasa de filtración glomerular estimada. ≥ 30 mL/min por 1,73 m². En el tratamiento con ARM, es importante que el nivel de potasio en sangre no exceda los 5,5 mEq/L a menos que se ajuste la dosis adecuadamente.⁴¹

Si los niveles de potasio en la sangre aumentan, es necesario disminuir la cantidad de espironolactona o eplerenona. Empleamos la estrategia mencionada para adaptar el tratamiento con terapia de reemplazo de potasio. En caso de que la cantidad de potasio en la sangre esté entre 5,5 y 6,0 mEq/L, es necesario disminuir la cantidad de medicamento (por ejemplo, reducir la dosis de espironolactona de 50 a 25 mg al día, o de 12,5 cada dos días para suspenderla). Si el nivel de potasio sérico es $>6,0$ mEq/L o la función renal está empeorando, se debe suspender el tratamiento.

La espironolactona causa efectos endocrinos secundarios como ginecomastia, dolor en los senos, cambios en la menstruación, impotencia y pérdida de deseo sexual debido a su unión no selectiva a los receptores de andrógenos y progesterona. La eplerenona muestra un perfil de efectos secundarios similar, pero posee una mayor selectividad por el receptor de mineralocorticoides, disminuyendo así el riesgo de efectos secundarios endocrinos (10% comparado con el 1% para la eplerenona).⁴¹

7.3.3.1.4 Pilar IV: Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2).

Se recomienda el uso de terapia con dapagliflozina o empagliflozina en lugar de otros inhibidores de SGLT2. Los pacientes pueden empezar a tomar un inhibidor de SGLT2 antes de utilizar un inhibidor de SRAA-nepirilisina, un betabloqueador o un ARM. No obstante, los resultados del uso de inhibidores de SGLT2 (por ejemplo, el efecto diurético que disminuye la presión arterial) no deben ser motivo para no iniciar el tratamiento con uno de estos medicamentos.

Las dosis recomendadas para el uso de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) para tratar la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida son dapagliflozina 10 mg una vez al día, empagliflozina 10 mg una vez al día y canagliflozina 100 mg al día. Se pueden emplear cantidades mayores para tratar pacientes con insuficiencia cardiaca y diabetes tipo 2.

7.3.3.2 Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ligeramente reducida (IC-FEIr).

Según las directrices profesionales, la IC-FEIr anteriormente conocida como IC con fracción de eyección de rango medio, se caracteriza por la presencia de insuficiencia cardíaca clínica y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 41 al 49 por ciento, aunque los límites exactos de la fracción de eyección para esta condición difieren entre las principales directrices de las sociedades. En pacientes con una etiología identificada de IC-FEIr, generalmente nos centramos en la causa subyacente (por ejemplo, miocardiopatía inducida por antraciclinas) y empleamos el FEVI para determinar el tratamiento apropiado que se requiere para cualquier intervención específica de la enfermedad (como dejar de consumir alcohol). en la miocardiopatía inducida por alcohol). Hay debate sobre si la IC-FEIr, es una entidad clínica separada en cierto grado.⁴¹

El FEVI no es un indicador confiable de la fuerza de contracción, suele fluctuar con el tiempo y depende del método de medición. Cuando se estudia de forma individual, solo se encuentra una correlación moderada entre las distintas formas de medir el FEVI, y la variabilidad entre observadores y dentro de un mismo observador al medir el FEVI es significativa (casi el 20 por ciento).

Por lo general, se necesitan mediciones continuas de la forma del ventrículo izquierdo para confirmar lesiones en el corazón y verificar la eficacia del tratamiento. Igualmente, es necesario relacionar los desprendimientos en el corazón (como el tamaño del ventrículo izquierdo, la afectación de ambos ventrículos) con los desprendimientos fuera del corazón (por ejemplo, historia de exposición a antraciclinas, resultados de laboratorio) para determinar la causa de la lesión.

En caso de notar alteraciones en la FEVI o resultados inconsistentes en la FEVI a través de diferentes técnicas de diagnóstico por imágenes, se recomienda consultar con un especialista en este campo para revisar los estudios y determinar cuáles resultados son más confiables. Debido a que la fracción de eyección reducida es un resultado anatómico y no un diagnóstico, es una de varias formas de evaluar la función y daño del corazón, y es una medición inexacta de la función del ventrículo izquierdo, el empleo de la fracción de eyección en decisiones clínicas genera controversia. El

propósito del tratamiento médico es disminuir los síntomas, reducir el riesgo de muerte u hospitalización y evitar una disminución adicional del FEVI o fomentar su mejora. ⁴¹

Los pacientes con IC-FEIr (fracción de eyección ligeramente reducida) tienen más similitudes con los pacientes con IC-FEr (fracción de eyección reducida) que con los pacientes con IC-FEp (fracción de eyección preservada). La mayoría de las pruebas sugiere que la tasa de supervivencia en pacientes con IC-FEIr es más alta que en pacientes con IC-FEr y aproximadamente igual o ligeramente menor que en pacientes con IC con fracción de eyección preservada.

En la mayoría de los casos de pacientes con el recién diagnosticado IC-FEIr iniciamos el tratamiento inmediatamente. No obstante, si se espera que el tratamiento de la causa de la IC-FEIr mejore de forma rápida la función del VI, como en cirugías para valvulopatía grave o revascularización para enfermedad coronaria grave, se puede posponer o ajustar el plan de tratamiento, como iniciar la terapia después de la revascularización o usar solo dos agentes, mientras se inicia el tratamiento específico de la enfermedad.

En pacientes con IC-FEIr que presentan síntomas de clase II a III según la escala de la New York Heart Association (NYHA), recomendamos combinar un medicamento de los 4 pilares en la insuficiencia cardíaca ya previamente descritos en lugar de otras combinaciones, incluso si se ha optimizado el control del volumen. El manejo de la medicación para tratar la IC-FEr, incluyendo la secuencia de la terapia, dosis objetivo, alternativas y efectos adversos, es igual tanto en pacientes con IC-FEr como IC-FEIr.

7.3.3.3 Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (IC-FEp).

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (IC-FEp) es un síndrome clínico en el que los pacientes muestran signos y síntomas de Insuficiencia cardíaca debido principalmente a una presión alta en el llenado del ventrículo izquierdo (VI), a pesar de tener una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (VI) normal o casi normal (FEVI; ≥ 50 por ciento). La mayoría de los pacientes con IC-FEp también muestran

volúmenes del VI normales y un patrón de llenado diastólico anormal (es decir, disfunción diastólica).⁴¹

La frecuencia de la evaluación clínica varía de uno a seis meses, dependiendo de la gravedad de los síntomas de la IC y las comorbilidades asociadas, como la enfermedad renal crónica. Cada revisión de seguimiento debe contemplar una evaluación de los cambios en los síntomas, el peso, la presión arterial, nuevos síntomas de enfermedades adicionales y la intolerancia a los medicamentos. En la mayoría de los casos, se realizan controles periódicos de electrolitos y función renal cada seis meses en pacientes con IC-FEp para asegurar la seguridad de la terapia diurética y otros medicamentos.

En aquellos pacientes con sintomatología de insuficiencia cardíaca que empeoran, es común la evaluación de causas cardíacas y no cardíacas de la exacerbación de la enfermedad. Como en los casos de trastornos del ritmo cardíaco, o no cardíaco como descompensación aguda de diabetes mellitus e hígado o hipotiroidismo. En ciertos pacientes con síntomas y datos clínicos opuestos (por ejemplo, aumento de la dificultad para respirar, pérdida de peso), se realiza la medición de los niveles de péptido natriurético tipo B (BNP) o pro-BNP N-terminal (NT-proBNP), pero no se incluye la medición de los niveles de BNP en el monitoreo de rutina.⁴¹

En individuos con IC-FEp, la asistencia a programas de ejercicio organizado, rehabilitación cardíaca y cambios en la alimentación son seguros y podrían generar mejoras leves en la capacidad de hacer ejercicio. Se examinan de manera individual el rol del ejercicio, la alimentación, la reducción de peso y la rehabilitación cardíaca en el tratamiento de pacientes con IC-FEp.

Los pacientes con sobrecarga de volumen sospechada o documentada en IC-FEp requieren tratamiento con diuréticos antes de iniciar otras terapias farmacológicas. La gravedad de la sobrecarga de volumen determina el tipo y la cantidad de diuréticos de asa a utilizar. Después de mantener los síntomas y el nivel de líquido bajo control de forma adecuada, establecemos un plan para seguir el tratamiento con medicamentos diuréticos. Otro lugar aborda el enfoque del tratamiento con diuréticos en pacientes con IC.

En pacientes con IC-FEp que presentan síntomas de clase II a III de la New York Heart Association (NYHA) y niveles elevados de péptido natriurético tipo B o cerebral (BNP; es decir, BNP >100 pg/dl o NT-proBNP >300 pg/dl), se recomienda el uso de un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) y un antagonista del receptor de mineralocorticoides (MRA) en lugar de ninguna terapia específica para IC-FEp, como el tratamiento solo o con otros agentes (p. ej., sacubitril-valsartán, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [ECA]).⁴¹

7.3.3.2.1 Medicamentos considerados como primera línea:

En la insuficiencia cardíaca, los medicamentos considerados de primera línea para el tratamiento dependen del tipo de insuficiencia cardíaca y de la condición del paciente. A continuación, se presentan algunos de los medicamentos más comunes utilizados en la primera línea: inhibidores del cotransportador sodio- glucosa tipo 2 SGLT2 y Antagonista de los receptores de mineralocorticoides (ARM). Por lo general, iniciamos el tratamiento con el inhibidor de SGLT2 y luego añadimos el MRA dos semanas más tarde si el paciente lo tolera.

No se retira un segundo agente si los síntomas de IC desaparecen o si el BNP disminuye con la terapia inicial, no obstante, sin importar qué agente se usa primero, observamos la intolerancia al primer agente por unas dos semanas antes de empezar con otro agente. Se sugiere tomar a los SGLT2 y ARM como tratamientos de primera línea en IC-FEp se fundamenta en estudios clínicos que evidencian la disminución del riesgo de hospitalización en este grupo.

No se suelen usar los siguientes medicamentos de manera habitual en el tratamiento de la IC-FEp, aunque los inhibidores de la ECA y los ARAll se utilizan como tratamiento principal para pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica. A diferencia de las terapias preferidas para la IC-FEp mencionadas anteriormente, estos medicamentos no disminuyen de manera evidente el riesgo de hospitalización por IC.

7.3.3.2.2 Medicamentos considerados de segunda línea:

Sacubitril-valsartán: se utiliza en pacientes con IC-FEp que están bien controlados en cuanto a volumen con diuréticos, pero siguen presentando síntomas de IC y una presión arterial descontrolada (>135/80 mmHg) a pesar de recibir tratamiento óptimo con inhibidores de SGLT2 y ARM. El sacubitril-valsartán puede disminuir la probabilidad de internación por IC en pacientes hipertensos con IC-FEp, sin embargo, los efectos secundarios (como la hipotensión) y el elevado costo en comparación con otros fármacos son mayores que los mínimos beneficios de este tratamiento.⁴¹

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA): No se usan inhibidores de la ECA como primera opción para tratar la IC-FEp, aunque algunos pacientes con esta condición pueden necesitar este tipo de tratamiento debido a otras enfermedades como diabetes, infarto agudo de miocardio o enfermedad renal crónica.⁴¹
Antagonista del receptor de angiotensina II (ARA II): No empleamos la monoterapia con bloqueadores de los receptores de angiotensina II como primer enfoque en el tratamiento de la IC-FEp; se sugiere que el sacubitril-valsartán podría ser más efectivo que la monoterapia con ARA II según los hallazgos del estudio PARAGON-HF.⁴¹

Betabloqueadores: No se emplean betabloqueantes como primera opción para tratar la IC-FEp, pero pueden usarse para tratar enfermedades coronarias crónicas, regular la frecuencia cardíaca en casos de fibrilación auricular o tratar la hipertensión. Un estudio conjunto de pacientes individuales de 11 ensayos controlados aleatorios de betabloqueantes que involucraron pacientes con IC-FEp no mostró evidencia de ventajas en el reducido grupo de pacientes en ritmo sinusal con FEVI ≥ 50 por ciento.

Bloqueadores de los canales de calcio: En pacientes con IC-FEp, los bloqueadores de los canales de calcio suelen ser prescritos como tratamiento de tercera o cuarta instancia para la hipertensión.

Terapias no efectivas; los nitratos orgánicos, los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 y la digoxina no funcionan para tratar la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. Estos medicamentos también pueden ser utilizados para tratar otros

problemas de salud, como la angina en personas con síndrome coronario crónico o para controlar la frecuencia cardíaca en casos de fibrilación auricular.⁴¹

7.4 CAPITULO IV: INHIBIDORES DEL COTRANSPORTE SODIO-GLUCOSA TIPO 2.

A principios de la década de 1990, el Dr. Tipton y su equipo estaban estudiando el transporte de glucosa en el riñón, un proceso crucial que ayuda a regular los niveles de azúcar en sangre. Descubrieron que una proteína específica, SGLT2, era responsable de la reabsorción de glucosa en los riñones, lo que contribuye al desarrollo de la diabetes tipo 2. Este avance desencadenó una nueva vía de investigación, ya que los científicos buscaron desarrollar un medicamento que pudiera inhibir SGLT2 y, por lo tanto, reducir la reabsorción de glucosa en el riñón. ⁴²

Florizina se sometió a rigurosos ensayos clínicos, que demostraron su eficacia para reducir los niveles de hemoglobina A1c (HbA1c), un indicador clave del control del azúcar en sangre. La FDA aprobó Florizina en 2002, y se comercializó bajo la marca Forxiga. La aprobación de Florizina marcó un hito significativo en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Ofreció una alternativa nueva, más efectiva y segura a los medicamentos tradicionales. El mecanismo de acción de Florizina, que se dirige a los riñones, proporciona un beneficio adicional al reducir la presión arterial y la albuminuria (exceso de proteína en la orina) en pacientes con diabetes tipo 2.

Los fármacos inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) son una familia de medicamentos provenientes de la molécula florizina que se administran por vía oral y están autorizados por la FDA (Food and Drug Administration) para ser utilizados principalmente en el manejo conjunto de la diabetes mellitus en combinación de dieta y ejercicio, además de su uso en insuficiencia cardiaca por su efecto en la disminución del riesgo cardiovascular. La farmacocinética (también conocida como cinética farmacológica) se refiere al estudio de cómo los medicamentos se absorben, distribuyen, metabolizan y eliminan del organismo. En otras palabras, farmacocinética es el conjunto de procesos que determinan la concentración de un medicamento en el organismo y cómo actúa en él. ⁴²

7.4.1 Farmacocinética de Dapagliflozina.

La Absorción de dapagliflozina es de manera efectiva y rápida luego de ser administrada por vía oral. Por lo general, los niveles más altos de dapagliflozina en la sangre se lograrían dos horas después de tomarla en ayunas. Los valores estacionarios de la $C_{m\acute{a}x}$ (concentración máxima) y el AUC (área under the curve), de dapagliflozina fueron 158 ng/ml y 628 ng h/ml, respectivamente, luego de la dosis diaria de 10 mg de dapagliflozina. Después de tomar una dosis de 10 mg de dapagliflozina, el 78% se absorbe en el organismo a través de la vía oral.

La ingesta de alimentos altos en grasas disminuyó la concentración máxima de dapagliflozina hasta en un 50% y retrasó el tiempo máximo en alrededor de 1 hora, sin afectar el área bajo la curva en comparación con la administración en ayunas. Estos cambios se consideran de poca importancia clínica. Por lo tanto, la dapagliflozina se puede tomar con o sin alimentos.⁴³

La distribución de Dapagliflozina miembro de la familia de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 es de aproximadamente un 91% de dapagliflozina tiende a unirse a las proteínas. La unión a las proteínas no cambió al estar presentes diferentes enfermedades (como la insuficiencia renal o hepática). El volumen de distribución en equilibrio de dapagliflozina fue de 118 litros.⁴³

El metabolismo del fármaco dapagliflozina se metaboliza ampliamente y principalmente produce dapagliflozina 3-O-glucurónido, que es un metabolito inactivo. Ni el 3-O-glucurónido de dapagliflozina ni otros metabolitos tienen un efecto hipoglucemiante. La UGT1A9, una enzima encontrada en el hígado y el riñón, es responsable de la formación de dapagliflozina 3-O-glucurónido, mientras que el metabolismo a través de CYP es menos significativo en la eliminación.⁴³

La eliminación de Dapagliflozina tras la ingesta de 10 mg de dapagliflozina en individuos sanos, la semivida terminal plasmática media ($t_{1/2}$) de dapagliflozina fue de 12,9 horas. La eliminación total promedio de dapagliflozina por vía intravenosa fue de 207 ml/min. La mayoría de la dapagliflozina y sus metabolitos se eliminan a través de la

orina, siendo menos del 2% excretada como dapagliflozina sin cambios. Después de recibir una dosis de 50 mg de dapagliflozina, se determinó el 96% en total, con el 75% en orina y el 21% en heces. Por lo tanto, alrededor del 15% de la cantidad fue expulsada como el medicamento en su forma original.⁴³

7.4.2 Farmacocinética de Empaglifozina.

Se ha estudiado en profundidad la farmacocinética de empagliflozina en individuos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Después de la ingesta por vía oral, empagliflozina se absorbió rápidamente, llegando a niveles plasmáticos máximos aproximadamente 1,5 horas después de la administración. Posteriormente, los niveles en sangre bajaron en dos fases con una distribución inicial rápida y una última fase de disminución más lenta.

El nivel promedio de empagliflozina en la sangre y la concentración máxima fueron más altos con la dosis de 25 mg que con la de 10 mg al día. La dosis en la que se administra empagliflozina afecta directamente a su exposición sistémica. Los valores farmacocinéticos de empagliflozina fueron comparables en dosis única y estado estacionario, indicando una relación lineal con el tiempo. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de empagliflozina entre voluntarios sanos y pacientes con diabetes tipo 2.

La toma de empagliflozina 25 mg después de consumir una comida alta en grasas y calorías resultó en una disminución leve en la exposición, con un descenso del 16 % en el AUC y del 37 % en la Cmax en comparación con el ayuno. El impacto detectado de la comida en la forma en que el cuerpo procesa la empagliflozina no se consideró importante desde el punto de vista clínico, por lo tanto, es posible tomar empagliflozina con o sin alimentos.

La toma de empagliflozina 25 mg después de consumir una comida alta en grasas y calorías resultó en una disminución leve en la exposición, con un descenso del 16 % en el AUC y del 37 % en la Cmax en comparación con el ayuno. El impacto detectado de la comida en la forma en que el cuerpo procesa la empagliflozina no se consideró importante desde el punto de vista clínico, por lo tanto, es posible tomar empagliflozina con o sin alimentos. La distribución según el estudio de farmacocinética poblacional, se determinó que el volumen de distribución aparente en equilibrio era de 73,8 litros. Tras darles a sujetos sanos una solución oral de [14C]-empagliflozina, se observó que alrededor de un 37 % se distribuyó en glóbulos rojos, mientras que el 86 % se unió a proteínas plasmáticas.⁴⁴

En el plasma humano no se encontraron metabolitos significativos de empagliflozina, siendo los metabolitos más comunes tres conjugados de glucurónido (2-, 3- y 6-O glucurónido). Cada metabolito mostró una exposición sistémica de menos del 10 % del total de material relacionado con el fármaco. Investigaciones realizadas en laboratorio indicaron que la glucuronidación a través de las enzimas UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9 es la principal vía metabólica de la empagliflozina en el cuerpo humano.⁴⁴

La eliminación según el estudio de farmacocinética poblacional, se determinó que la semivida de eliminación terminal aparente de empagliflozina fue de 12,4 horas y su aclaramiento oral aparente fue de 10,6 l/hora. La variabilidad entre individuos y la variabilidad residual para el aclaramiento oral de empagliflozina fueron del 39,1 % y del 35,8 %, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de empagliflozina en estado estacionario se lograrían después de la quinta dosis con una dosificación diaria.

De acuerdo con la vida media, se observó un aumento de hasta el 22 % en la acumulación en el estado estable con respecto al área bajo la curva plasmática. Después de darles a los voluntarios sanos una solución oral de empagliflozina, alrededor del 96 % de la radioactividad relacionada con el medicamento se excretó a través de las heces (41 %) o la orina (54 %). La mayoría de la radiactividad relacionada con el medicamento recuperada en las heces era el medicamento original sin cambios, mientras que alrededor

de la mitad de la radiactividad relacionada con el medicamento excretado por la orina era el medicamento original sin cambios.⁴⁴

7.4.3 Farmacocinética de Canaglifozina:

La absorción de canaglifozina, la media de disponibilidad oral absoluta de canaglifozina es de alrededor del 65%. Comer alimentos altos en grasas al mismo tiempo que se toma canaglifozina no se observaron cambios en la absorción de canaglifozina por el cuerpo., por lo tanto, se puede tomar canaglifozina con o sin comida. Sin embargo, se aconseja realizar la toma de dosis de canaglifozina antes de la primera comida del día, considerando que puede reducir las variaciones en los niveles de glucosa en sangre después de comer debido a la absorción lenta de glucosa en el intestino. ⁴⁵

La distribución después de una infusión intravenosa única en personas sanas, el volumen promedio de distribución de canaglifozina en estado estacionario fue de 83,5 litros, indicando una amplia distribución en los tejidos. La Canaglifozina se une en gran medida a las proteínas en el plasma (99%), principalmente a la albúmina. La unión a las proteínas no está relacionada con las concentraciones plasmáticas de canaglifozina. No hay cambios importantes en la unión a proteínas plasmáticas en pacientes con insuficiencia renal o hepática.⁴⁶

El metabolismo principal forma de metabolismo de eliminación la canaglifozina es a través de la O-glucuronidación, donde principalmente las enzimas UGT1A9 y UGT2B4 la convierten en dos metabolitos O-glucurónidos inactivos. El metabolismo de canaglifozina a través del CYP3A4 en humanos es muy bajo, alrededor del 7%. En ensayos de laboratorio, canaglifozina se evidenció que no afectó la actividad de varios tipos de citocromo P450, ni indujo la actividad de otros tipos, incluso a concentraciones superiores a las terapéuticas. No se notó impacto clínico significativo en el citocromo CYP3A4 en el cuerpo humano. ⁴⁵

7.4.4 Farmacodinamia de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2.

La florzina consiste en un anillo de glucosa que se une a los SGLT2 a través de O-glucósido a dos anillos fenólicos. Los inhibidores de SGLT2 que son selectivos tienen un cambio de ligando de O a C, lo que le brinda resistencia a la beta glucosidasa y aumenta su biodisponibilidad, otorgándoles una mayor duración en el cuerpo. Actualmente hay tres inhibidores de SGLT2 aprobados por la FDA y en Europa (dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina); mientras que en Asia se han aprobado tofogliflozina y luseogliflozina.⁴⁶

Los medicamentos que bloquean SGLT2 aumentan la excreción urinaria en 70-80 g/día, equivalente a menos de la mitad de glucosa filtrada por el riñón, ya que mejoran la capacidad de transporte de SGLT1 en los segmentos S2-S3 de forma fisiológica. El aumento en la eliminación de glucosa y la reducción de la glucotoxicidad en los tejidos periféricos son las formas en que los inhibidores de SGLT2 mejoran el control glucémico.⁴⁷

Existen numerosos mecanismos posibles que pueden explicar los beneficios observados en pacientes con falla cardíaca y alto riesgo cardiovascular al añadir i-SGLT2 al tratamiento. Con su aplicación en la práctica clínica en los años venideros, seguramente se podrá comprender con mayor exactitud todos los mecanismos implicados.⁴⁷ Los efectos cardiovasculares obtenidos no directamente relacionados con los niveles de glicemia proporcionado por los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 son los siguientes:

- Efecto hipotensor
- Efectos miocárdicos
- Efectos renales hemodinámicos y reducción de la microalbuminuria
- Efectos renales no hemodinámicos: efectos antiinflamatorios
- Efectos metabólicos no glicémicos y disminución del tejido adiposo
- Disminución de la hipoxia renal
- Aumento del hematocrito
- Uricosuria

7.4.5 Efecto hipotensor y reducción en las presiones de llenado

La reducción de la precarga del ventrículo izquierdo contribuye a la disminución de eventos cardiovasculares, al tomar i-SGLT2, gracias a su acción diurética y efecto natriurético. Inhibir el SGLT2 en el túbulo proximal resulta en la excreción de sodio y glucosa, así como en una mayor producción de orina. La osmolaridad resultante beneficia la curva de Frank-Starling a nivel cardiaco, junto con la pérdida de peso y la disminución de la presión arterial (reducción de 3 a 5 mm Hg en la presión arterial sistólica y de 1 a 2 mm Hg en la diastólica). ⁴⁸

Los iSGLT2 reducen la presión arterial al inducir diuresis osmótica. Este efecto es beneficioso en personas con hipertensión no controlada, pero puede provocar mareos posturales, hipotensión ortostática y deshidratación, especialmente en personas de edad avanzada con enfermedad renal o que toman diuréticos de asa.

En el estudio CANVAS26, la depleción de volumen fue más común en el grupo de canagliflozina frente a placebo (26 vs. 18.5 eventos por 1.000 personas-año; $p = 0.009$). Por el contrario, en el estudio DECLARE-TIMI 5829 el número de pacientes con acontecimientos indicativos de depleción del volumen fue equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2.5%) y 207 (2.4%) en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Y en el ensayo EMPA-REG OUTCOME25 los eventos adversos compatibles con la depleción de volumen fueron raros y ocurrieron con una frecuencia similar en los grupos de empagliflozina y placebo (5.1 vs. 4.9%, respectivamente). ⁴⁸

Los iSGLT2 pueden causar una depleción de volumen debido a su efecto diurético. Sin embargo, por lo general no es necesario suspender o reducir las dosis de otros diuréticos al iniciar el iSGLT2, pero la monitorización de los niveles de electrolitos y la función renal es importante para la titulación de la dosis o el ajuste de otros agentes antihipertensivos o diuréticos. Para minimizar el riesgo de depleción de volumen, el tratamiento con iSGLT2 debe interrumpirse durante los periodos de enfermedad aguda u otros factores estresantes. ⁴⁸

7.4.6 Efecto Miocárdico.

Las células del músculo cardíaco pueden producir energía utilizando diferentes sustancias como la glucosa, los ácidos grasos libres y los cuerpos cetónicos. Los inhibidores de SGLT2 pueden incrementar la producción de ATP en el corazón y mejorar el metabolismo celular al aumentar la utilización de cuerpos cetónicos por las células del miocardio. En una investigación reciente se evidencia que el empleo de empagliflozina en ratones incrementa de forma significativa los niveles de cetonas, tanto en situaciones de ayuno como después de ingerir alimentos, lo cual resultaba en una mejora de la producción de ATP en el corazón y estaba relacionado con una mejora en la función ventricular.⁴⁹

La combinación de iSGLT2 e inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (iSRAA) se ha asociado con efectos aditivos cardiovasculares y nefroprotectores, con una mayor vasodilatación, diuresis osmótica, pérdida de peso y reducciones en el estrés oxidativo sistémico, inflamación, presión arterial, daño glomerular, fibrosis renal y proteinuria. A nivel cardíaco, los iSGLT2 metabolizan los ácidos grasos del tejido adiposo y aumentan los niveles de cetonas circulantes, como una forma más eficiente de energía. Además, aumentan la secreción de eritropoyetina, lo que puede ejercer efectos favorables sobre la función mitocondrial y el suministro de oxígeno al tejido miocárdico y tienen efectos antiinflamatorios, independientemente de su efecto hipoglucemiante.

Otro mecanismo sugerido para mejorar la función del ventrículo y los resultados positivos observados en la insuficiencia cardíaca, implica reducir los niveles de sodio y calcio intracelular (indicadores de disfunción ventricular y de insuficiencia cardíaca). Baartscheer y sus colegas demostraron que la exposición a empagliflozina inhibe el intercambiador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ en los cardiomiocitos, lo que genera una menor concentración de sodio intracelular y a la activación del intercambiador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$, lo que resulta en niveles reducidos de calcio dentro de la célula cardíaca. Estos cambios en las concentraciones de iones pueden tener un efecto protector en los cardiomiocitos.

7.4.7 Efectos renales hemodinámicos y reducción de la microalbuminuria.

Los i-SGLT2 son de momento los únicos diuréticos identificados que operan en el túbulo proximal. Este mecanismo natriurético provoca una retroalimentación túbulo-glomerular al incrementar la entrega de sodio a la mácula densa en el aparato yuxtaglomerular, resultando en la constricción de la arteriola renal aferente y la disminución de la presión intraglomerular. Esto, a su vez, reduce la hiperfiltración glomerular y, a largo plazo, ejerce un efecto protector sobre los riñones.⁵⁰

En comparación con los diuréticos clásicos como la furosemida, los i-SGLT2 reducen específicamente el volumen intersticial con muy poca reducción del volumen intravascular, lo que a su vez evita la activación neurohumoral dañina en la remodelación cardíaca de pacientes con insuficiencia cardíaca. Una distinción adicional entre los i-SGLT2 y los diuréticos tradicionales es su impacto en los niveles de ácido úrico; los i-SGLT2 promueven la excreción de ácido úrico, mientras que los diuréticos de asa aumentan sus niveles en la sangre, lo que puede causar un aumento de especies reactivas de oxígeno, la elevación de múltiples citoquinas y la activación del sistema renina-angiotensina- aldosterona.

La microalbuminuria es un marcador precoz de la enfermedad renal crónica y se asocia con un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad en pacientes con IC. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y IC, la microalbuminuria se ha relacionado con un mayor riesgo de deterioro renal y cardiovascular. Los SGLT2i han demostrado reducir la microalbuminuria en pacientes con insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus tipo 2. Esto se debe a que estos medicamentos reducen la reabsorción de glucosa en el riñón, lo que conduce a una reducción en la carga de la glucosa en enfermedad renal crónica (ERC) y, en consecuencia, a una disminución de la producción de proteínas de la barrera glomerular.

7.4.8 Efectos renales antiinflamatorio, no hemodinámicos.

La inflamación renal produce una respuesta inflamatoria caracterizada por la liberación de citocinas proinflamatorias, como la interleucina 1 beta (IL-1beta) y el factor nuclear kappa B (NF-kB). Estas citocinas activan cascadas de señalización proinflamatorias que pueden llevar a la destrucción de la estructura renal y la función renal decreciente. Los SGLT2i han demostrado reducir la expresión de IL-1beta y NF-kB en los glomérulos y túbulos renales, lo que puede contribuir a la reducción de la inflamación renal. ⁵¹

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 se han demostrado tener un efecto renal antiinflamatorio, no hemodinámico, en pacientes con diabetes. Esto se debe a que estos medicamentos reducen la reabsorción de glucosa en el riñón y, posteriormente, disminuyen la producción de proteínas de la barrera glomerular. Además, los SGLT2i han demostrado reducir la expresión de moléculas inflamatorias en los glomérulos y túbulos renales, y mejorar la función endotelial. ⁵¹

Un aumento en la captación de glucosa en las células tubulares provoca un aumento en la producción de sustancias inflamatorias que pueden ser dañinas para estas células. El bloqueo a nivel del SGLT2 inhibe la absorción de glucosa en las células tubulares del riñón, lo que reduce la producción de sustancias inflamatorias. En una investigación realizada a cabo por Panchapakesan et al. se observó que al añadir empagliflozina a cultivos de células con alta expresión de SGLT2 se logró inhibir la expresión de TLR4, un receptor involucrado en la vía de señalización del NF-kB y la generación de IL-6. Los efectos antiinflamatorios podrían desempeñar una función protectora para las células del riñón.

Un estudio publicado en 2018 con 33 pacientes diabéticos mostró que la dapagliflozina reducía la excreción urinaria de marcadores inflamatorios como la IL6, luego de 6 semanas de tratamiento y otras 6 semanas con placebo. Esta disminución en la producción de citoquinas en el riñón se relacionó con una disminución en la eliminación de IgG y de IgG4, que son indicadores de daño a nivel glomerular.⁵¹

7.4.9 Efectos metabólicos no glicémicos.

Los SGLT2i han demostrado reducir la mortalidad y el riesgo de hospitalización en pacientes con IC. Además, estos medicamentos han demostrado mejorar la función cardíaca, reducir la frecuencia cardíaca y la presión arterial, y mejorar la función de contracción del corazón. Estos efectos pueden deberse a los siguientes mecanismos: reducción de la presión arterial: los SGLT2i reducen la reabsorción de sodio en el riñón, lo que conduce a una reducción de la presión arterial y una mejor función cardíaca, mejora de la función endotelial: los SGLT2i han demostrado mejorar la función endotelial, lo que puede contribuir a la reducción de la inflamación y la fibrosis cardíaca, activación de la hormona liberadora tipo 1: los SGLT2i han demostrado la activación hormonal liberadora tipo 1, que puede influir en la función cardíaca y la respuesta inflamatoria. ⁵²

El empleo de iSGLT2 para disminuir los niveles de glucosa estimula múltiples procesos de producción de glucosa en el hígado, resultando en la utilización de las reservas de glucógeno. Esto podría llevar a la reducción del glucógeno en el hígado, lo que desencadenaría procesos que favorecen el consumo de glucosa en órganos vitales como el cerebro. Todas estas razones llevan a los otros tejidos a depender de distintas fuentes de energía. ⁵²

De esta manera, se produce una mayor degradación de grasas y liberación de ácidos grasos no esterificados, los cuales el hígado utilizará para sintetizar cetonas. Los individuos que toman i-SGLT2 de forma regular experimentan una disminución en la grasa corporal, una reducción de la grasa en el abdomen y una disminución de la acumulación de grasa en el hígado, lo cual puede beneficiar la salud del corazón. En conclusión, los SGLT2i tienen efectos metabólicos no glicémicos que pueden contribuir a su eficacia en la IC. Estos medicamentos reducen la presión arterial, mejoran la función endotelial y activan la hormona liberadora tipo 1, lo que puede influir en la función cardíaca y la respuesta inflamatoria. Además, los SGLT2i han demostrado tener efectos cardiovasculares beneficiosos. ⁵²

7.4.10 Efecto de disminución de la hipoxia renal

La hipoxia renal es una complicación común en pacientes con insuficiencia cardíaca, que se caracteriza por una disminución en la perfusión de los riñones y una reducción en la oxigenación tisular. Esto puede llevar a una masa muscular renal, función renal disminuida y un aumento en la morbimortalidad. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) han ganado popularidad en el tratamiento de la IC, ya que han demostrado reducir los riesgos cardiovasculares y la mortalidad. ⁴⁹

El SGLT2 es responsable de la reabsorción de glucosa en el tubo contorneado proximal de los riñones. La inhibición del SGLT2 con medicamentos como los empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina reduce la reabsorción de glucosa y aumenta la excreción de glucosa en la orina. Esto puede parecer un mecanismo no directamente relacionado con la hipoxia renal, pero hay evidencia que sugiere que los inhibidores de SGLT2 pueden mejorar la función renal y reducir la hipoxia renal en pacientes con insuficiencia cardíaca.

El mecanismo preciso por el cual los inhibidores de SGLT2 reducen la hipoxia renal no está completamente comprendido, pero se cree que se debe a una combinación de factores. Uno de los factores es que la inhibición del SGLT2 reduce la producción de ácido úrico y la presión osmótica, lo que puede mejorar la perfusión renal y reducir la resistencia vascular. Otro factor es que los inhibidores de SGLT2 pueden mejorar la función endotelial y reducir la inflamación en los riñones

Algunas investigaciones han comprobado que los individuos con diabetes sufren de hipoxia en el tejido renal. El aumento en la demanda metabólica en las células renales es provocado por una mayor absorción de glucosa en situaciones de hiperglicemia, lo que ocasiona este proceso. La disminución de la actividad del cotransportador SGLT2 disminuye la cantidad de energía necesaria para reabsorber la glucosa, lo que resulta en un equilibrio celular más beneficioso para el oxígeno y preserva la integridad de la célula.⁴⁹

7.4.11 Incremento del hematocrito

Un efecto secundario parecido reportado en pacientes que reciben inhibidores de SGLT2 es el aumento del hematocrito. Esto se debe a la disminución de la producción de dióxido de carbono en los riñones, lo que conduce a una disminución en la liberación de ordenadores en la sangre. Como resultado, el hematocrito se incrementa. Los pacientes con diabetes que reciben tratamiento con inhibidores del cotransportador SGLT2 experimentan un incremento en el hematocrito de alrededor del 2 al 4%. Este fenómeno no se produce con el incremento de la eliminación de líquidos, por lo que no puede atribuirse a una mayor concentración de la sangre. Tras el comienzo del tratamiento con i-SGLT2, se observa un incremento en los niveles de eritropoyetina, lo que resulta en un aumento en el recuento de reticulocitos.⁴⁹

El aumento del hematocrito puede tener implicaciones importantes en la IC. El hematocrito es un parámetro que refleja la relación entre la cantidad de glóbulos rojos y el volumen plasmático. Un hematocrito alto puede aumentar la viscosidad de la sangre, lo que puede reducir la perfusión miocárdica y aumentar la carga cardíaca. Esto puede generar una presión cardíaca mayor, lo que puede agravar el IC. Sin embargo, varios estudios han sugerido que el aumento del hematocrito en pacientes que reciben inhibidores de SGLT2 puede tener beneficios cardiovasculares. Un estudio publicado en la revista *Journal of the American College of Cardiology* encontró que el aumento del hematocrito en pacientes con IC y diabetes tipo 2 tratados con empagliflozina se comprometió con una reducción en la mortalidad cardíaca y la rehospitalización por IC.

Haciendo referencia a lo mencionado anteriormente, el uso de i-SGLT2 disminuye la falta de oxígeno en las células del túbulo proximal. En estas condiciones de menor presión metabólica y mayor suministro de oxígeno, los fibroblastos pueden mantenerse en un estado adecuado para producir eritropoyetina. Todo lo mencionado está relacionado con la disminución en la progresión de la enfermedad renal crónica, lo cual beneficia el pronóstico de los pacientes afectados.⁴⁹

7.4.12 Uricosuria.

La uricosuria provocada por los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (iSGLT2) puede estar asociada con valores elevados de ácido úrico en la orina y en algunas ocasiones con crisis de gota, especialmente en pacientes con historia previa de gota o con niveles elevados de ácido úrico en sangre. Sin embargo, la mayoría de los pacientes tratados con SGLT2I no desarrollan uricosuria significativa y los niveles de ácido úrico en sangre generalmente no aumentan significativamente.

El bloqueo del cotransportador SGLT2 en el túbulo proximal resulta en una mayor cantidad de glucosa en el glomérulo, filtrando a medida que avanza a través de la nefrona. Este nivel alto de concentración incrementa la función del transportador GLUT9, el cual aumenta la absorción de glucosa al intercambiarla por ácido úrico. Así, los pacientes que reciben i-SGLT2 experimentan una disminución del 10 al 15% en sus niveles de ácido úrico en la sangre. Menor riesgo de enfermedades cardíacas y renales en pacientes diabéticos ha sido vinculado con la disminución de los niveles de ácido úrico.

Aunque la uricosuria es un efecto asociado con los SGLT2s, en la mayoría de los casos es asintomática y no requiere intervención médica adicional. Sin embargo, en pacientes con historia previa de gota o con niveles elevados de ácido úrico en sangre, es importante monitorear los niveles de ácido úrico en sangre y orina y considerar ajustar la dosis o comprobar por medio de análisis bioquímicos si el medicamento desarrolla uricosuria significativa.⁴⁹

7.5 CAPITULO V: COMPARACIÓN DE INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2.

Se ha evidenciado que los iSGLT2 son útiles en personas con insuficiencia cardiaca. No obstante, la determinación de los resultados comparativos no es clara y es importante tener la opción de hacer un análisis comparativo para guiar la elección del tratamiento. En un análisis retrospectivo de múltiples centros dirigido por Katherine L. Modzelewski y su equipo, se examinaron las disparidades en el rendimiento de empagliflozina y dapagliflozina en la disminución de la mortalidad general y las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.⁵²

La investigación se realizó desde el 18 de agosto de 2021 hasta el 6 de diciembre de 2022, seleccionando pacientes de la base de datos TriNetX Research Collaborative, la cual contiene registros médicos electrónicos de 81 instituciones de salud. Los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, tenían que tener diagnóstico de insuficiencia cardiaca y comenzar por primera vez el tratamiento con empagliflozina o dapagliflozina. De los 744.914 pacientes aptos, el 56,9% comenzó a tomar empagliflozina y el 43,1% eligió dapagliflozina como tratamiento.⁵²

Después de igualar las muestras, se analizaron 11.077 pacientes en ambos grupos, con una edad promedio de 64.8 años y un 60% de ellos hombres. Los resultados mostraron que los pacientes tratados con empagliflozina tenían un menor riesgo de sufrir mortalidad por cualquier causa o ser hospitalizados en comparación con los que recibieron dapagliflozina (32.2% vs. 34.8%, HR 0.90, IC95%: 0.86-0.94) durante el año siguiente al tratamiento, además de una reducción en la probabilidad de hospitalización (HR 0,90, IC95%: 0,86-0,94).⁵²

Al analizar los resultados según el tipo de insuficiencia cardiaca, se vio una disminución similar en el riesgo del resultado primario al usar empagliflozina en comparación con dapagliflozina, tanto en pacientes con insuficiencia cardiaca de fracción de eyección reducida (33.2% vs. 35.5%; HR 0.92, IC95%: 0,87-0,97) como en aquellos

con insuficiencia cardiaca de fracción de eyección preservada (34,3% vs. 36,7%, HR 0,91, IC95%: 0,84-0,98).⁵²

7.5.1 EMPAGLIFOZINA

Empagliflozina es extremadamente potente como inhibidor competitivo reversible y selectivo del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), con un IC50 de 1,3 nmol. empagliflozina no afecta a otros transportadores de glucosa esenciales para llevar glucosa a los tejidos periféricos y tiene una selectividad 5,000 veces mayor para el SGLT2 que para el SGLT1, el principal transportador que absorbe glucosa en el intestino. El SGLT2 tiene una alta presencia en el riñón, mientras que su presencia en otros tejidos es escasa o nula. Es encargado, en su mayoría como transportador, de reabsorber la glucosa luego de su filtración en el glomérulo para reintegrarla en la circulación. En individuos con diabetes tipo 2 e hiperglucemia, se observa una mayor filtración y reabsorción de glucosa.⁴⁵

Además de ayudar a controlar las glicemias en pacientes con diabetes tipo 2 al disminuir la reabsorción de glucosa en los riñones. La eliminación de glucosa por el riñón a través de este proceso de glucosuria, varía según la concentración de glucosa en la sangre y la tasa de filtración glomerular (TFG). El bloqueo del SLGT2 en individuos con diabetes tipo 2 y niveles altos de azúcar en la sangre resulta en un aumento en la eliminación de glucosa a través de la orina. Igualmente, el comienzo del tratamiento con empagliflozina incrementa la eliminación de sodio, lo que provoca diuresis osmótica y una disminución en el volumen de líquido en los vasos sanguíneos este proceso es de gran importancia en pacientes con insuficiencia cardíaca.⁴⁵

Empagliflozina al disminuir la absorción de sodio y aumenta la entrada de sodio al túbulo distal. Esto puede tener impacto en varias funciones fisiológicas como, entre otras, el aumento de la retroalimentación tubuloglomerular y la disminución de la presión intraglomerular, la reducción de la carga previa y posterior al corazón, la disminución de la actividad simpática y la disminución de la tensión en la pared del ventrículo izquierdo

con niveles más bajos de NT-proBNP que podrían tener efectos positivos en la remodelación del corazón, las presiones de llenado y la función diastólica, así como en la preservación de la estructura y función renal.⁴⁵

En contraste con el placebo, la empagliflozina redujo el riesgo conjunto de muerte cardiovascular o hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con o sin sobrecarga de volumen reciente (HR: 0,81; IC del 95%: 0,66 a 0,99 y HR: 0,71; IC del 95%: 0,58 a 0,86, respectivamente; p de interacción = 0,34) La reducción en el número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca con empagliflozina fue menos evidente en pacientes con sobrecarga de volumen reciente en comparación con aquellos sin sobrecarga reciente (riesgo reducido en un 16% frente al 40%, respectivamente; HR: 0,84 vs HR : 0,60; IC del 95%: 0,63 a 1,12 vs 0,47 a 0,78 p para interacción = 0,09).⁴⁵

Comparando empagliflozina con el grupo de placebo, los pacientes que recibieron empagliflozina tuvieron una menor probabilidad de necesitar un aumento en los medicamentos diuréticos, con un HR de 0,68 (IC del 95%: 0,55 a 0,85) en pacientes con sobrecarga de volumen reciente y un HR de 0,67 (IC del 95%: 0,55 a 0,82) en pacientes sin sobrecarga de volumen reciente (para la interacción = 0,88).⁴⁵

La empagliflozina tuvo efectos similares en la puntuación de resumen clínico del Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire a las 12 semanas, tanto en pacientes con sobrecarga de volumen reciente como en aquellos sin ella (p = 0,65). Estos beneficios persistieron durante el tratamiento doble ciego en ambos subgrupos basados en el volumen.

El modo en que funciona la empagliflozina indica los posibles efectos secundarios que pueden surgir, tales como mayor riesgo de infecciones urinarias y genitales por la presencia de glucosa en la orina, así como la posibilidad de deshidratación debido a la diuresis osmótica En los ensayos clínicos de empagliflozina, los efectos secundarios más comunes (>5%) fueron congestión nasal, infección de las vías urinarias y niveles bajos de azúcar en la sangre. Por lo general, las reacciones negativas que causaron la interrupción fueron alrededor del 5% en todos los grupos de tratamiento y se distribuyeron de manera equitativa entre los diferentes grupos de tratamiento.

La dosis sugerida de empaglifozina de 10 mg se usa para tratar la insuficiencia cardíaca crónica sintomática en adultos. Se respalda en pacientes con IC-FEr (FEVI \leq 40%) y niveles altos de NT-proBNP en la sangre, que no responden a tratamientos actuales para IC-FEr (IECA, ARA II o sacubitrilo/valsartán junto con un betabloqueante y un ARM, a menos que haya intolerancia o contraindicación), y también en el cuidado de pacientes sintomáticos con FEVI $>$ 40% y niveles elevados de NT-proBNP.⁴⁵

7.5.2 DAPAGLIFOZINA

La disminución de la reabsorción de glucosa en el túbulo renal proximal, causada por la dapagliflozina al inhibir el SGLT2, también disminuye la reabsorción de sodio, resultando en la eliminación de glucosa a través de la orina y en una mayor diuresis. Como resultado, dapagliflozina aumenta el suministro de sodio al túbulo distal, mejorando la retroalimentación tubuloglomerular y disminuyendo la presión intraglomerular. Esto, junto con la diuresis osmótica, lleva a una disminución en la carga de volumen, en la presión arterial, en la precarga y poscarga, proporcionando efectos positivos en el remodelado cardíaco, función diastólica y preservación de la función renal.⁴⁶

La dapagliflozina regula la glucosa plasmática en ayunas y postprandial al disminuir la reabsorción renal de glucosa, provocando la eliminación de glucosa a través de la orina. Este aumento de la eliminación de glucosa (llamado efecto glucosúrico) comienza tras la primera dosis, permanece constante durante las 24 horas de administración y se mantiene a lo largo del tratamiento. La eliminación de glucosa por el riñón a través de este proceso está determinada por la concentración de glucosa en la sangre y la tasa de filtración glomerular. Así que, en individuos con niveles normales de glucosa en sangre, la dapagliflozina tiene una escasa tendencia a provocar hipoglucemia.⁴⁶

La dapagliflozina no cambia la producción normal de glucosa en respuesta a la hipoglucemia. La dapagliflozina funciona sin depender de la liberación de insulina ni de su funcionamiento. En estudios clínicos con dapagliflozina se ha notado una mejora en

la evaluación del modelo de homeostasis para la función de las células beta (HOMA en células beta). El SGLT2 se expresa específicamente en el riñón. La dapagliflozina no afecta a otros transportadores de glucosa importantes para llevar la glucosa a los tejidos periféricos y es más de 1.400 veces más específica para el SGLT2 que para el SGLT1, el principal transportador de glucosa en el intestino responsable de la absorción de glucosa.⁴⁶

Después de tomar dapagliflozina, se notaron incrementos en la cantidad de glucosa eliminada en la orina tanto en personas sanas como en aquellas con diabetes mellitus tipo 2. Cerca de 70 gramos de glucosa fueron eliminados en la orina diariamente (equivalentes a 280 calorías al día) con una dosis de 10 miligramos al día de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2 durante un período de 12 semanas. Se notó una liberación continua de glucosa en individuos con diabetes tipo 2 que fueron tratados con dapagliflozina 10 mg/día durante un período de hasta 2 años.

El incremento de la eliminación de glucosa en la orina debido al tratamiento con dapagliflozina también causa aumento en la producción de orina en individuos con diabetes tipo 2. Los niveles de aumento de la cantidad de orina en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con dapagliflozina 10 mg se mantuvieron a las 12 semanas y llegaron a alrededor de 375 ml al día. El incremento en la cantidad de orina se correlacionó con un nivel de aumento temporal en la expulsión de sodio a través de la orina, sin afectar los niveles de sodio en la sangre.

La eliminación de ácido úrico a través de la orina también experimentó un incremento temporal (por 3 a 7 días) y se observó una disminución continua en los niveles de ácido úrico en la sangre. A las 24 semanas, se observaron descensos en los niveles de ácido úrico en la sangre de -48,3 a -18,3 micromoles/l (-0,87 a -0,33 mg/dl). Los beneficios cardíacos y renales de dapagliflozina van más allá de reducir la glucosa en sangre y son evidentes en estudios como DAPA-HF, DELIVER y DAPA-CKD, a utilizar también en pacientes sin diabetes. Otros efectos incluyen el incremento del número de glóbulos rojos y la disminución del peso corporal.⁴⁶

En un análisis predefinido conjunto de 13 estudios controlados con placebo, el tratamiento con dapagliflozina 10 mg produjo una disminución de 3,7 mm Hg en la presión arterial sistólica y 1,8 mm Hg en la diastólica, comparado con una disminución de 0,5 mm Hg en la sistólica y 0,5 mm Hg en la diastólica en el grupo placebo después de 24 semanas. Reducciones similares fueron observadas hasta las 104 semanas. El uso combinado de dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada redujo de manera significativa la presión arterial sistólica en la semana 28 en comparación con la dapagliflozina o la exenatida solas.

En dos ensayos clínicos de 12 semanas con un grupo de 1.062 pacientes que padecen de diabetes tipo 2 y presión arterial alta no controlada, a pesar de recibir tratamiento previo con IECA o ARA en uno de los estudios, y con IECA o ARA más otro tratamiento antihipertensivo en el otro estudio, se les administró dapagliflozina 10 mg o un placebo. En la semana 12 de ambos estudios, se observó que la dapagliflozina 10 mg, en combinación con el tratamiento antidiabético habitual, mejoró la HbA1c y redujo la presión arterial sistólica en comparación con el placebo en promedio 3,1 y 4,3 mmHg, respectivamente.⁴⁶

En un ensayo enfocado en pacientes diabéticos con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) mayor o igual a 45 pero menor a 60 ml/min/1,73 m², se observó que el uso de dapagliflozina resultó en una disminución de la presión arterial sentada en la semana 24: -4,8 mmHg en comparación con -1,7 mmHg para el placebo ($p < 0,05$). La dosis indicada para el tratamiento de insuficiencia cardíaca tanto con fracción de eyección ventricular izquierda preservada y reducida, según el ensayo clínico DAPA-HF mostró que la adición de dapagliflozina 10 mg/día al tratamiento estándar de la insuficiencia cardíaca, resulta beneficioso en los aspectos antes mencionados.

7.5.3 CANAGLIFOZINA

Canagliflozina es un inhibidor de SGLT2 activo por vía oral. Al bloquear el SGLT2, canagliflozina reduce la absorción de glucosa filtrada, disminuye el umbral renal para la

glucosa y aumenta la excreción urinaria de glucosa, lo que lleva a una reducción de los niveles de glucosa en sangre en pacientes con diabetes tipo 2 de manera independiente de la insulina.⁴⁷

Canagliflozina muestra similitudes básicas en personas sanas y en individuos con diabetes tipo 2. Tras la ingesta de 100 mg y 300 mg de canagliflozina en individuos sanos, se observará una absorción veloz del medicamento, con las concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas entre 1 y 2 horas post administración. La concentración máxima en plasma y el área bajo la curva de canagliflozina aumentarán de forma proporcional desde 50 mg hasta 300 mg de dosis. La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) fue de $10,6 \pm 2,13$ horas con 100 mg y de $13,1 \pm 3,28$ horas con 300 mg. Se logró el equilibrio después de 4 a 5 días de tomar una dosis diaria de canagliflozina de 100 mg a 300 mg. La Canagliflozina no tiene una farmacocinética que varía con el tiempo y su concentración en el plasma aumenta hasta un 36% al administrar dosis de 100 mg y 300 mg de forma repetida.⁴⁷

Dentro del estudio CANVAS (análisis conjunto de los estudios CANVAS y CANVAS-R), se analizó cómo canagliflozina impacta en eventos cardiovasculares en adultos con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida o alto riesgo de enfermedad cardiovascular (dos o más factores de riesgo cardiovascular). Estos estudios se realizaron a cabo en Múltiples centros, en diferentes países, fueron aleatorizados y con doble ciego, de diseño de grupos paralelos, con criterios de inclusión y exclusión y poblaciones de pacientes comparables. Dentro de CANVAS, se evaluaron los efectos de canagliflozina y placebo en la reducción del riesgo de experimentar un AACM cuando se combinan con tratamientos convencionales para la diabetes y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

En el contexto del tratamiento de insuficiencia cardiaca, se ha evidenciado que canagliflozina disminuye los eventos negativos cardiovasculares y los eventos relacionados con insuficiencia cardiaca en pacientes con o sin diabetes mellitus, teniendo un efecto protector en los riñones de este grupo de pacientes. No obstante, este medicamento aún no ha sido autorizado para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca.⁴⁷

7.6 CAPITULO VI: EVIDENCIA Y RECOMENDACIONES.

En el contexto de un estudio clínico, la evidencia se refiere a la información recopilada y analizada para determinar la efectividad, seguridad y beneficios de un tratamiento, técnica o intervención. La evidencia puede incluir: resultados de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y cohortes prospectivas, revisiones sistemáticas de la literatura y estudios de series de casos y de cohortes retrospectivas por otro lado, la recomendación se refiere a la conclusión o sugerencia basada en la evidencia que se puede extraer de un estudio clínico. Las recomendaciones pueden variar en términos de su nivel de certeza, que se basa en la calidad y cantidad de la evidencia disponible.

En la actualidad, distintos estudios han demostrado una ventaja clínica asociada al empleo de inhibidores de SGLT2, mejorando la supervivencia y disminuyendo las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca. Por lo cual en este capítulo abordaremos el nivel de evidencia y los estudios que lograron demostrar esta eficacia clínica en el uso de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 en insuficiencia cardiaca tanto en fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida como preservada.

De acuerdo con la rigurosidad científica en el diseño de investigaciones, se pueden crear escalas clasificatorias jerárquicas de evidencia, que permiten hacer recomendaciones sobre la selección de un tratamiento médico o intervención de salud. Todas las escalas de calificación son bastante parecidas, aunque presentan ligeras variaciones. La Canadian Task Force on the Periodic Health Examination llevó a cabo la primera en 1979 para evaluar medidas preventivas, y la US Preventive Services Task Force la adaptó en 1984. En su tercer lanzamiento, que acaba de ser publicado, considera el diseño de los estudios, los niveles de recomendación basados en la calidad de la evidencia y en el beneficio neto de la medida evaluada.⁵³

Otras escalas modernas incluyen la del American College of Chest Physicians y la del Center for Evidence-Based Medicine de Oxford, utilizadas por la European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Esta considera aspectos como intervenciones terapéuticas y preventivas, cirugía cardiovascular, diagnóstico, pronósticos, factores de riesgo y evaluación económica. No obstante, en nuestro entorno los expertos a los que

van dirigidos estas sugerencias suelen conocer mejor las definiciones del American College of Cardiology (ACC) y la American Heart Association (AHA).

7.6.1 Niveles de evidencia.

La evidencia es fundamental para determinar la calidad y precisión de un estudio clínico, ya que permite evaluar la efectividad y seguridad de un tratamiento o intervención en diferentes poblaciones y contextos. La evidencia es fundamental en la toma de decisiones clínicas porque: ayuda a establecer tratamientos estandarizados: la evidencia puede instruir a los profesionales de la salud sobre qué tratamientos son efectivos y qué resultados se pueden esperar, reducir la incertidumbre, la evidencia puede reducir la incertidumbre en el tratamiento y el manejo de pacientes, puede informar la efectividad de los tratamientos y permitir ajustes para mejorar los resultados.

La evidencia se clasifica en diferentes niveles, que reflejan la calidad y la cantidad de la información disponible. Los niveles de evidencia más comunes son: evidencia de nivel 1, evidencia experimental controlada, como un ensayo clínico aleatorio (ECA). evidencia de nivel 2: evidencia observacional con un diseño de cohortes prospectivo o retrospectivo, evidencia de nivel 3: Evidencia observacional con un diseño de casos y controles, evidencia de nivel 4: Evidencia no observacional, como una revisión sistemática o un metaanálisis

Aprobadas por la European Society of Cardiology (ESC) y la Sociedad Española de Cardiología. Por lo tanto, se ha optado por seguir esta clasificación en las recomendaciones de este capítulo para facilitar su difusión y aplicación. De acuerdo con esta categorización, la fortaleza de la evidencia asociada a un diagnóstico o tratamiento específico varía según la disponibilidad de datos:

Nivel de evidencia A (alto) se refiere a la presencia de datos provenientes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis. Nivel B de evidencia (intermedio): se refiere a la presencia de resultados de un solo ensayo clínico aleatorio o estudios no aleatorios. Nivel C de evidencia (bajo): se aplica cuando solo hay acuerdo en la opinión de los expertos, datos de casos o métodos de asistencia estándar.¹

7.6.2 Nivel de recomendaciones.

Clase I: Recomendación fuerte: Es decir, hay pruebas concluyentes que sugieren que el tratamiento es beneficioso para la supervivencia o la calidad de vida del paciente. Ademan en aquellas afecciones en las que se ha demostrado y/o existe consenso general de que el procedimiento/tratamiento es beneficioso, útil y eficaz.

Clase II: Recomendación moderada: Es decir, hay pruebas que sugieren que el tratamiento puede ser beneficioso, pero la evidencia es menos sólida que en la recomendación fuerte. Se debe de tomar en cuenta los trastornos en los que la efectividad de un procedimiento/tratamiento es cuestionada debido a evidencia contradictoria y opiniones divergentes. Clase IIa: hay suficiente evidencia/opinión que respalda la utilidad y eficacia de un tratamiento o procedimiento. Clase IIb: la efectividad/utilidad no está claramente definida por la evidencia/opinión.¹

Clase III: No se recomienda: Es decir, la evidencia es insuficiente o no hay pruebas que sugieran que el tratamiento es beneficioso. Dentro de aquellas afecciones en las cuales se ha confirmado y/o existe consenso general de que el procedimiento/tratamiento no es beneficio ni efectivo, e incluso puede ser dañino en ciertas situaciones. Es relevante destacar que designar un tratamiento o prueba como "clase I" para una situación específica no implica que sea la primera opción ni que deba ser siempre prescrito en esa situación, sino que se considera apropiada y generalmente útil.¹

7.6.3 Estudios enfocados en Empaglifozina.

Se recomienda el tratamiento principalmente con dapagliflozina en una dosis diaria de 10 mg o empagliflozina en una dosis diaria de 10 mg y como alternativa canagliflozina 100mg al día, se pueden utilizar dosis más altas en pacientes con diabetes mellitus tipo II. Los pacientes pueden iniciar la terapia con un inhibidor de SGLT2 antes de usar un inhibidor de SRAA-nepirilina, un betabloqueante o un ARM. A pesar de esto, los resultados del tratamiento con inhibidores de SGLT2 (por ejemplo, la reducción de la presión arterial debido al efecto diurético) no deben ser una razón para no recibir terapia con uno de estos medicamentos. ¹

7.6.3.1 Estudio EMPEROR-Reduced

El ensayo clínico EMPEROR-Reduced fue un estudio doble ciego aleatorio que evaluó el uso de empagliflozina versus placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida. Mostró el objetivo principal de reducir la mortalidad por enfermedades cardiovasculares y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, además de disminuir el deterioro en la tasa de filtración glomerular estimada (objetivo secundario). La investigación contó con la participación de 3.730 adultos con insuficiencia cardíaca y FEVI < 40%, en clases NYHA II-IV, y niveles altos de NT-proBNP, de los cuales solamente la mitad tenían diabetes. El seguimiento tuvo una duración promedio de 16 meses.⁵⁴

En relación a sus características iniciales, se destaca que el 73% tenía una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) inferior al 30%, el 79% mostraron un nivel de NT-proBNP igual o mayor a 1.000 pg/mL, y el 48% una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) por debajo de 60 mL/min/1,73m². Comenzaron con un tratamiento médico bien ajustado: casi el 89% estaban tomando inhibidores del sistema renina-angiotensina (sacubitrilo/valsartán en aproximadamente el 20%), mientras que el 94,7% también tomaban beta-bloqueantes y más de un 70% utilizaban antagonistas del receptor

mineralcorticoide. Igualmente, el 31,4% tenían un desfibrilador implantable y el 11,8% recibían terapia de resincronización cardíaca.⁵⁴

361 de 1.863 pacientes tratados con empagliflozina (19,4%) experimentaron un evento de resultado primario (muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca), en comparación con 462 de 1.864 (24,7%) en el grupo de placebo, lo que representa una reducción del riesgo relativo del 25% ($p < 0,001$). La disminución del riesgo absoluto fue de 5,2%, con un número necesario para tratar de 19 en un período de 16 meses. La efectividad de empagliflozina no se vio afectada por la presencia de diabetes o la ausencia de esta.⁵⁴

Empagliflozina también redujo de manera importante los dos objetivos secundarios confirmatorios, como las hospitalizaciones totales por insuficiencia cardíaca (HR 0,70, $p < 0,001$) y la velocidad de disminución de la TFGe (-0,55 mL/min/1,73m² al año vs. -2,28 mL/min/1,73m² anual, $p < 0,001$). En relación al objetivo renal combinado (diálisis a largo plazo, trasplante de riñón o disminución sostenida de la tasa de filtración glomerular), experimental, se notó una disminución importante (HR 0,50) con el tratamiento activo. En lo que, respecto a otros objetivos exploratorios adicionales, se observará una mejora significativa en la puntuación del cuestionario de calidad de vida de Kansas, aunque no se evidenció una disminución estadísticamente significativa ni en la mortalidad cardiovascular ni en la mortalidad por cualquier causa.⁵⁴

Esta investigación reafirmó la excelente seguridad de empagliflozina, tal como se había demostrado previamente en distintos grupos de pacientes. No se observará un incremento en la incidencia de hipoglucemias, amputaciones, o fracturas óseas, y ningún caso de cetoacidosis fue informado. No se registrará un incremento de efectos secundarios relacionados con otros medicamentos para la insuficiencia cardíaca, como la presión arterial baja, la disminución del volumen sanguíneo, o el aumento de potasio en sangre. Sin embargo, sí hubo un aumento de infecciones genitales simples en los pacientes que recibieron empagliflozina, sin un aumento en las infecciones del tracto urinario.

El EMPEROR-Reduced destacó por su diseño apropiado, su objetivo primordial relevante y la inclusión de pacientes especialmente graves. Los participantes tenían un

grado avanzado de insuficiencia cardíaca, con síntomas a pesar de recibir un tratamiento muy eficaz, valores de FEVI más bajos que en otras investigaciones, y necesitaban niveles altos de péptidos natriuréticos o haber sido hospitalizados recientemente para ser seleccionados. Se vio tempranamente el beneficio logrado con empagliflozina en el resultado principal después de la asignación al azar. También mostró consistencia en los diferentes subgrupos predefinidos, como pacientes menores de 65 años, pacientes mayores de 65 años, aquellos que estaban tomando sacubitrilo/valsartán y aquellos con una función renal basal reducida.

No se observará una disminución estadísticamente significativa en la mortalidad cardiovascular y general, pero es importante recordar que estos objetivos secundarios eran solo investigaciones preliminares. Una posible razón de estos hallazgos, en contraste con los vistos en DAPA-HF, es la gravedad de los pacientes participantes y el período de seguimiento corto (16 meses de media), lo que podría haber impedido lograr diferencias significativas en esos objetivos. En lo que, respecto a las hospitalizaciones, la disminución de las admisiones totales por insuficiencia cardíaca (tanto primarias como secundarias) agrega un beneficio al medicamento, dado que se reconoce que las rehospitalizaciones afectan la calidad de vida de los pacientes y representan un porcentaje significativo de los costos de atención médica.⁵⁴

Los beneficios renales de empagliflozina son de gran importancia en este grupo, sobre todo considerando que en el estudio EMPEROR-Reduced se aceptaron pacientes con enfermedad renal avanzada, siempre y cuando no tuvieran un TFG_e<20 mL/min/1,73m². A pesar de que la función renal inicial disminuyó más rápidamente con el medicamento, durante el seguimiento se notó una reducción en la velocidad de deterioro de la función renal, así como en el objetivo combinado de salud renal. Este factor se vuelve crucial cuando consideramos que la disfunción renal es común en pacientes con IC, afecta su pronóstico y complica el uso de ciertos medicamentos beneficiosos.⁵⁴

7.6.3.2 Estudio EMPEROR-Preserved

El EMPEROR-Preserved fue un estudio clínico aleatorio llevado a cabo en 23 países con una duración de 26,2 meses. En el estudio participaron 5.988 individuos, de los cuales 2.997 tomaron empagliflozina (10 mg/día) y 2.991 recibieron placebo. La edad mínima requerida para ser miembro era de 18 años (promedio cercano a 72). Otra condición necesaria era tener IC-FEp (> 40 %), estar en clase funcional II-IV de la NYHA y niveles ligeramente altos de NT-proBNP [> 300 pg/ml en RS y 900 pg/ml en FA]. No ser una persona con DM2 no fue criterio de exclusión.⁵⁵

Los investigadores establecieron que el uso diario de empagliflozina en pacientes con IC-FEp disminuye el riesgo de compuesto de MCV o primera hospitalización por HIC en un 21 % en comparación con placebo (HR 0,79; IC95 % 0,69-0,90; $p < 0,001$). Este descenso está relacionado particularmente con la disminución en la cantidad de pacientes hospitalizados. Cuando se llevó a cabo la evaluación de subgrupos, se observó que el beneficio era menor en individuos con IC-FE superior al 60 %. Es verdad que las personas en este subgrupo tenían peores características clínicas que los demás, como mayor edad, sobrepeso y niveles más bajos de NT-proBNP.

En cuanto a las metas secundarias, mencionamos dos: disminuir las hospitalizaciones por HIC, ya sea la primera o las siguientes, y mejorar la función renal. Siguiendo el primero, se observa una disminución importante (27%) en el grupo tratado con empagliflozina (HR 0,73, IC95% 0,61-0,88; $p < 0,001$) en comparación con el grupo tratado con placebo. En el segundo objetivo, el uso de empagliflozina mostró una disminución en la progresión del daño renal en comparación con el placebo ($-1,25$ versus $-2,62$ ml/min/1,73 m²/año; $p < 0,001$).⁵⁵

Enfocándonos en los efectos negativos, se reportaron en 1.436 individuos que tomaron empagliflozina (49,6 %) y en 1.543 individuos que recibieron placebo (51,6 %), lo que resultó en la interrupción del tratamiento en 571 personas con empagliflozina (19,1 %) y en 551 personas con placebo (18,4 %). Sin embargo, las infecciones del tracto urinario no complicadas y la hipotensión arterial fueron los episodios más comunes observados en el grupo de intervención.⁵⁵

7.6.3.3 Estudio EMPA-REG OUTCOME

El propósito del estudio EMPA-REG OUTCOME era determinar la seguridad cardiovascular a largo plazo de la empagliflozina y estudiar posibles beneficios micro y macrovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2). Estudio clínico controlado aleatoriamente y enmascarado en el que los participantes tomaron 10 mg o 25 mg de empagliflozina o un placebo, una vez al día. El objetivo principal fue la combinación de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal. Se investigó también la internación por angina inestable como un objetivo secundario.⁵⁶

Se llevó a cabo el estudio clínico en 592 centros de Europa, Norteamérica y Asia. Fueron incluidos 7.028 pacientes mayores de 18 años con DM2, que tenían antecedentes de evento cardiovascular como infarto de miocardio, enfermedad coronaria, angina inestable, accidente cerebrovascular o enfermedad arterial periférica. La edad promedio fue de 63 años con una desviación estándar de 8,6, el IMC fue de 30,6 kg/m² con una desviación estándar de 5,3, la HbA1c fue de 8,07% con una desviación estándar de 0,85, y el filtrado glomerular estimado fue de 74 ml/min/1,73 m² con una desviación estándar de 21.

Los pacientes fueron asignados al azar para recibir empagliflozina 10 mg o 25 mg o placebo una vez al día. Los médicos participantes en la investigación llevaron a cabo el manejo de su diabetes siguiendo las pautas clínicas locales. La investigación transcurrió desde septiembre de 2010 hasta abril de 2013 con una mediana de seguimiento de 3,1 años. El ensayo clínico fue completado por el 97% de los pacientes, sin embargo, un 25,4% interrumpieron el tratamiento del estudio antes de tiempo.⁵⁶

El 99,2% de los pacientes tuvo acceso al estado de vital. El objetivo principal era una mezcla de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal (excluyendo el infarto de miocardio silencioso) o accidente cerebrovascular no mortal. El objetivo secundario fue la hospitalización por angina inestable en combinación con el objetivo primario. Durante el ensayo clínico, los pacientes que recibieron empagliflozina experimentaron menos eventos del objetivo principal que aquellos en el grupo de

placebo, con una diferencia significativa desde el punto de vista estadístico. Hubo eventos adversos en el 12,8% de pacientes con empagliflozina y en el 14,3% con placebo. El riesgo relativo fue 0,89 (IC 95% 0,78-1,01, $p < 0,001$ para no inferioridad y $p = 0,08$ para superioridad).⁵⁶

Todos los tipos de muerte cardiovascular contribuyeron a la disminución de fallecimientos por esa causa, pero no se observaron diferencias significativas entre los grupos en la frecuencia de infartos de miocardio o accidentes cerebrovasculares. Empagliflozina, en comparación con el placebo, disminuyó de manera significativa el riesgo de muerte por causas cardiovasculares (HR 0,62 (IC 95% 0,49 a 0,77; $p < 0,001$), la mortalidad general (HR 0,68 (IC 95% 0,57 a 0,82; $p < 0,001$) y la hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR 0,65 (IC 95% 0,50 a 0,85; $p = 0,002$).

Durante la investigación, se observaron disparidades en los niveles de HbA1c entre los 3 grupos. Al final, la media fue de -0,24% (IC 95% -0,40 a -0,08) para el grupo que recibió placebo, -0,36% (IC 95% -0,51 a -0,20) para el grupo de 10 mg de empagliflozina y -0,36% (IC 95% -0,51 a -0,20) para el grupo de 25 mg. Durante el estudio, los resultados cardiovasculares no se vieron afectados por la dosis de 10 mg o 25 mg de empagliflozina. En el grupo de control recibieron más pacientes tratamiento con medicamentos para reducir la glucosa (como sulfonilureas e insulina), medicamentos para la presión arterial (incluidos diuréticos) y anticoagulantes. No se observaron disparidades entre los grupos en el uso de medicamentos para reducir los niveles de lípidos.⁵⁶

7.6.4 Estudios enfocados en Dapagliflozina.

La dapagliflozina es un fármaco oral para tratar la diabetes tipo 2, que también ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia cardíaca. La dapagliflozina actúa como un inhibidor de la glucosa-reductasa, lo que reduce la cantidad de glucosa en la sangre y ayuda a reducir el estrés cardiovascular. Hasta ahora, se han publicado varios estudios que evalúan la seguridad y eficacia de la dapagliflozina en pacientes con IC y diabetes

tipo 2. La evidencia existente sugiere que la dapagliflozina puede ser un tratamiento efectivo y seguro para la IC en pacientes con diabetes tipo 2 o sin ella. Sin embargo, es importante tener en cuenta que es necesaria más investigación para confirmar estos resultados y determinar los posibles beneficios y riesgos de utilizar esta droga en este grupo de pacientes. ⁵⁷

Los resultados de los estudios han demostrado que la dapagliflozina puede ser un tratamiento efectivo para la IC en pacientes con diabetes tipo 2. La dapagliflozina ha sido asociada con una reducción en la morbilidad cardiovascular y una mejora en la función cardíaca. A continuación, se presentará una revisión de la evidencia existente sobre el uso de dapagliflozina en IC y discutirán los posibles beneficios y riesgos de utilizar esta droga en este grupo de pacientes. ⁵⁷

7.6.4.1 Estudio DAPA-HF.

La investigación DAPA-HF demuestra que al agregar dapagliflozina, un inhibidor de SGLT2, a la terapia farmacológica y de dispositivos optimizados (que incluyen ARM y TRC si es necesario), se pudo reducir la mortalidad y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en adultos con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida (IC-FEr) de clase funcional II, III o IV de la NYHA y diabetes mellitus o sin ella. 4.744 pacientes fueron asignados aleatoriamente a dapagliflozina 10 mg una vez al día o placebo, con una mediana de seguimiento de 18,2 meses. ⁵⁷

La dapagliflozina redujo el resultado principal (una combinación de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular) en comparación con el placebo (16,3 frente a 21,2 por ciento; HR 0,74, IC del 95 % 0,65-0,85). Hubo un episodio de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (hospitalización o una visita urgente por IC) en 237 pacientes (10,0 por ciento) tratados con dapagliflozina y en 326 pacientes (13,7 por ciento) que recibieron placebo (HR 0,70, IC del 95% 0,59-0,83). La dapagliflozina también resultó en una disminución significativa en la hospitalización por IC (9,7 por ciento en comparación con 13,4 por ciento; HR 0,70, IC del 95 % 0,59-0,83).

La tasa de muerte por cualquier causa disminuyó de manera significativa con dapagliflozina en comparación con el placebo (11,6% versus 13,9%; HR 0,83, IC 95% 0,71-0,97). Se observará una disminución significativa en la mortalidad por problemas cardíacos con dapagliflozina (9,6% vs 11,5%; HR 0,82, IC 95% 0,69-0,98). Los resultados en pacientes sin diabetes fueron iguales a los de pacientes con diabetes. La incidencia de efectos adversos, como la pérdida de líquidos, problemas renales y niveles bajos de glucosa en sangre, fue equiparable en ambas opciones de tratamiento.

No obstante, una revisión a nivel de paciente que unió este ensayo con el ensayo EMPEROR-Reduced no encontró diferencias importantes en el impacto en el resultado combinado renal entre ambos ensayos (HR agrupado 0,62, IC del 95 % 0,43-0,90). El desenlace compuesto renal se describió como la primera vez que se observa una reducción continua del 50 por ciento o más en la tasa de filtración glomerular estimada, enfermedad renal en etapa terminal (tasa de filtración glomerular estimada sostenida <10 o 15 ml/min por 1,73 m² [límite inferior si la tasa de filtración glomerular inicial era <30 ml/min por 1,73 m²], diálisis crónica o trasplante renal) o fallecimiento renal. ⁵⁷

7.6.4.2 Estudio DECLARE-TIMI 58.

El estudio DECLARE-TIMI 58 fue un ensayo de fase 3 que se llevó a cabo de manera aleatoria, doble ciego y en varios países, donde se utilizó un placebo de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o varios factores de riesgo de esta enfermedad. El estudio fue desarrollado en conjunto por el Grupo de Estudio de Trombólisis en Infarto de Miocardio (TIMI), la Organización Médica Hadassah, el comité ejecutivo del estudio (ver Sección A en el Apéndice adicional, disponible en NEJM.org para los miembros de estos grupos) y el patrocinador (AstraZeneca) y se realizó en 882 sitios en 33 países. ⁵⁸

El protocolo del estudio, disponible en NEJM.org, fue aprobado por el comité de revisión institucional en cada lugar de participación, y todos los participantes otorgaron su consentimiento informado por escrito. Toda la base de datos sin procesar fue entregada al Grupo de Estudio TIMI, que llevó a cabo de manera independiente todos los análisis mencionados en este artículo. El comité directivo decidió enviar el manuscrito

para que sea publicado. El autor inicial redactó el primer manuscrito y todos los autores colaboraron en las revisiones. Los autores aseguran que los datos y los análisis son precisos y completos, y que el ensayo cumple con el protocolo y el plan estadístico.

Los individuos aptos debían tener 40 años o más y padecer de diabetes tipo 2, con una hemoglobina glucosilada entre 6,5% y 12,0%, y un aclaramiento de creatinina de al menos 60 ml por minuto. Los pacientes que cumplían los requisitos también presentaban diversos factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas o tenían enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas ya establecidas (como enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica o enfermedad arterial periférica). Los hombres mayores de 55 años y las mujeres mayores de 60 años con al menos un factor de riesgo tradicional, como hipertensión, dislipidemia (con un nivel de colesterol LDL >130 mg/dL) o tabaquismo, eran participantes con múltiples factores de riesgo.

Durante un período de preinclusión de 4 a 8 semanas, los pacientes elegibles fueron incorporados en un estudio a simple ciego, en el cual recibieron placebo y se les hicieron pruebas de sangre y orina. Después del periodo de preselección, los pacientes que aún cumplían los criterios fueron divididos al azar en dos grupos, recibiendo 10 mg de dapagliflozina al día o un placebo, en un estudio doble ciego con una proporción de 1:1. La elección de otros medicamentos para reducir la glucosa (distintos a los inhibidores de SGLT2 de etiqueta abierta, pioglitazona o rosiglitazona) fue determinada por el médico a cargo. Los pacientes tenían que volver para un seguimiento cara a cara cada medio año hasta que el ensayo finalizara, para realizar pruebas de laboratorio y evaluar eventos clínicos, seguridad y adherencia al régimen del ensayo.⁵⁸

En la etapa de preinclusión, matriculamos a un total de 25.698 pacientes. Un total de 17.160 personas finalizaron la etapa de preselección y calificaron para la aleatorización, entre ellos 6.974 pacientes (40,6 %) con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida y 10.186 (59,4 %) con varios factores de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Se observaron a los pacientes durante un promedio de 4,2 años, con un rango intercuartil de 3,9 a 4,4, sumando un total de 69.547 pacientes-año de seguimiento. Un número total de 3962 pacientes dejaron de seguir el

régimen de prueba antes de tiempo, con una tasa del 5,7 % por año, incluyendo a 1811 de 8574 pacientes (21,1 %) que estaban en el grupo de dapagliflozina y 2151 de 8569 (25,1 %) que estaban en el grupo placebo.⁵⁸

Las tasas de abandono del consentimiento (224 pacientes, 0,3% por año) y de pérdida de seguimiento (30 pacientes, <0,1% por año) fueron poco frecuentes y similares en ambos grupos. La dapagliflozina mostró resultados positivos en diversos factores de riesgo cardiovascular. Durante el estudio, los pacientes que recibieron dapagliflozina mostraron niveles de hemoglobina glucosilada más bajos en comparación con los pacientes que recibieron placebo (diferencia media de 0,42% en el intervalo de confianza del 95%: 0,40 a 0,45).

En el estudio, un 9,5% de los pacientes que tomaron dapagliflozina y un 11,4% de los que recibieron placebo recibieron terapia con agonistas del receptor de proteína similar al glucagón, mientras que un 3,4% y un 6,1 %, respectivamente, recibieron tratamiento con inhibidores de SGLT2 de etiqueta abierta. La media de mínimos cuadrados varió entre los grupos en la disminución de peso durante el estudio en 1,8 kg (intervalo de confianza del 95 %, 1,7 a 2,0), la diferencia en la reducción de la presión arterial sistólica fue de 2,7 mm Hg (intervalo de confianza del 95 %, 2,4 a 3,0) y la diferencia en la reducción de la presión arterial diastólica fue de 0,7 mm Hg (intervalo de confianza del 95 %, 0,6 a 0,9). Se observaron reducciones significativamente superiores con dapagliflozina en todas las mediciones.⁵⁸

7.6.5 Estudios enfocados en Canagliflozina.

El estudio CHIEF-HF analizó la puntuación del cuestionario KCCQ, el cual evalúa 5 dominios clínicamente importantes, centrándose en la frecuencia y gravedad de los síntomas auto reportados relacionados con IC. Pacientes con IC, ya sea con HFpEF o HFrEF, fueron seleccionados para participar en un estudio en el que se evaluó su puntuación inicial en el puntaje KCCQ. Fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento con canagliflozina (100 mg/día) o placebo durante 12 semanas en una

proporción de 1:1. Se excluyeron a los pacientes que tenían diabetes tipo 1 y también padecían de enfermedad renal crónica. Después de realizar el seguimiento, se registró nuevamente la puntuación del puntaje KCCQ y se siguió al paciente por un período de 9 meses predeterminado.⁵⁹

Es importante señalar que este estudio se llevó a cabo completamente a distancia, por lo que no se realizaron consultas médicas en persona por parte de los participantes. Se evaluó como principal objetivo el cambio en la puntuación del puntaje KCCQ a las 12 semanas de seguimiento desde la aleatorización, realizando un análisis estratificado según la presencia de HrEF o HFpEF, respectivamente. El uso de canagliflozina disminuye los signos relacionados con la insuficiencia cardíaca, sin importar si hay diabetes mellitus o la fracción de eyección ventricular izquierda.⁵⁹

La edad media de la muestra (n=448) fue de 64 años, con un 42,9% de mujeres y un 59% con HFpEF. De todos los pacientes evaluados, el 72% no tenía diabetes mellitus. En cuanto al objetivo principal, el uso de canagliflozina aumentó de manera significativa la puntuación del puntaje KCCQ a las 12 semanas en comparación con el placebo (diferencia de 4.3; p=0.016), mostrando este beneficio desde el inicio del tratamiento (a las 2 semanas) y permaneciendo constante a los 3 meses de seguimiento. Por lo tanto, el número necesario para tratar (NNT) para prevenir el empeoramiento de KCCQ fue de 15, mientras que el NNT para provocar un aumento de KCCQ fue de 27. Este beneficio fue evidente sin importar la fracción de eyección ventricular izquierda y la presencia o ausencia de DM.⁵⁹

7.7 CAPITULO VII: EFECTOS SECUNDARIOS Y CONTRAINDICACIONES DEL USO DE INHIBIDORES DEL COTRANSPORTE SODIO-GLUCOSA TIPO 2.

Tanto la insuficiencia cardíaca como la diabetes mellitus son dos enfermedades crónicas prevalentes que impactan a numerosas personas a nivel mundial. Los SGLT2 han tenido éxito en tratar la insuficiencia cardíaca y la diabetes tipo 2, pero también han mostrado efectos secundarios. En este apartado, se analizarán los impactos de los SGLT2 en individuos con insuficiencia cardíaca y diabetes tipo 2, además de medidas de sus principales interacciones, de precaución y restricciones.

7.7.1 Efectos Secundarios

7.7.1.1 Infecciones

La aparición de infecciones en pacientes que reciben tratamiento con inhibidores SGLT2 es un tema de preocupación importante en la actualidad. Aunque se han reportado casos de infecciones graves y potencialmente mortales, es importante tener en cuenta que el riesgo de infección puede variar según el paciente y el tratamiento. La evidencia literaria sugiere que el uso de inhibidores SGLT2 puede estar asociado con un aumento del riesgo de infecciones en pacientes con diabetes tipo 2. Es importante que los médicos y los pacientes estén conscientes de este riesgo y tomen para minimizar el riesgo de infección.

En estudios de investigación médica, se observó que los medicamentos inhibidores de SGLT2 aumentaban la incidencia de candidiasis vulvovaginal de 2 a 4 veces, afectando a un 10 a 15 por ciento de las mujeres. Igualmente, en metaanálisis de ensayos, el empleo de inhibidores de SGLT2 también resultó en una tasa superior de infecciones vulvovaginales por *Candida* (por ejemplo, 9,5 frente a 2,6 por ciento en los grupos de comparación). Los inhibidores de SGLT2 incrementan la incidencia de infecciones del tracto urinario (8,8 frente a 6,1 por ciento). Asimismo, la FDA ha sido informada de posibles situaciones fatales tales como urosepsis y facitis necrosante del perineo. ⁶⁰

7.7.1.2 Hipotensión

La hipotensión es un síntoma característico reportado en pacientes que reciben tratamiento con inhibidores SGLT2, y puede ser grave en algunos casos. La hipotensión puede ser causada por la disminución de la cantidad de sodio reabsorbido en el riñón, lo que puede llevar a una disminución en la presión arterial. Además, la hipotensión también puede ser un resultado del consumo de líquidos y ventas en pacientes que reciben tratamiento con inhibidores SGLT2. ⁶¹

Los inhibidores de SGLT2 provocan eliminación de líquidos y disminución del volumen sanguíneo. En pacientes ancianos o en pacientes que están tomando diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA), los inhibidores de SGLT2 pueden provocar hipotensión sintomática. Es necesario consultar a los pacientes acerca de los síntomas ortostáticos y recomendarles que supervisen su presión arterial al iniciar el tratamiento con inhibidores de SGLT2, siempre que sea factible. Es posible que sea necesario modificar la dosis de los medicamentos para la hipertensión arterial a fin de disminuir la posibilidad de sufrir hipotensión.⁶¹

La administración de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa de tipo II se ha correlacionado con un equilibrio hídrico negativo, disminuyendo así las concentraciones de líquido extracelular y volumen plasmático circulante, por lo que la reducción en un 7% aproximadamente permite la disminución de 5-6 mmHg de la presión arterial sistólica y de 1-2 mmHg de la presión diastólica. Lo anterior reduce la poscarga, disminuyendo el gasto cardíaco y la demanda de oxígeno obteniendo un mayor rendimiento del ventrículo izquierdo.

Numerosos estudios han reportado un aumento del riesgo de hipotensión en pacientes que reciben tratamiento con inhibidores SGLT2. Por ejemplo, un ensayo publicado en el *New England Journal of Medicine* encontró un mayor riesgo de hipotensión en pacientes que recibieron empagliflozina en comparación con pacientes que recibieron placebo. Otro estudio publicado en el *Journal of the American Medical Association* encontró un aumento del riesgo de hipotensión en pacientes que recibieron canagliflozina. ⁶¹

7.7.1.3 Lesión renal aguda

Se han reportado casos de lesión renal aguda después de la comercialización en pacientes que estaban tomando canagliflozina o dapagliflozina, algunos de los cuales necesitaron ser hospitalizados y sometidos a diálisis. De los 101 casos reportados a la FDA de posible daño renal agudo relacionado con SGLT2, alrededor de la mitad se presentó en el primer mes de uso del medicamento, y la mayoría de los pacientes se recuperaron al suspenderlo. Algunas personas con daño renal repentino pueden haber experimentado una disminución de líquidos, presión arterial baja o haber ingerido otros fármacos que podrían dañar los riñones. No se sabe si alguno de los pacientes en estos informes tenía enfermedad renal crónica preexistente.⁶¹

En una evaluación posterior de pacientes que utilizaban y no utilizaban SGLT2 en dos grupos distintos, el riesgo de daño renal agudo no se incrementaba con la toma de inhibidores de SGLT2. En el estudio de canagliflozina para analizar los efectos en los riñones mencionados previamente, se notó una reducción inicial del 30% en la tasa de filtración glomerular, posiblemente causada por una disminución en la presión glomerular; no obstante, esta disminución inicial se mantiene estable con el paso del tiempo.

Según un estudio que analizó 13 ensayos clínicos sobre los efectos de los inhibidores de SGLT2 en pacientes con diabetes tipo 2, se encontró que estos medicamentos redujeron en un 23% el riesgo de lesión renal aguda en comparación con un placebo (RR 0,77, IC del 95% 0,70-0,84). En estudios para analizar problemas cardíacos en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular, los inhibidores de SGLT2 disminuyeron el empeoramiento de la nefropatía, lo que indica un efecto beneficioso en los riñones.

En una revisión de cuatro estudios observacionales que involucraron a 2572 individuos con diabetes, se encontró que el empleo de inhibidores de SGLT2 estuvo relacionado con una disminución en el riesgo de desarrollar nefropatía inducida por contraste tras una angiografía coronaria o intervenciones coronarias percutáneas (RR 0,37, IC del 95%: 0,24-0,58). Estudios clínicos se están llevando a cabo para analizar cómo los inhibidores de SGLT2 afectan la nefropatía causada por contraste.⁶¹

No obstante, es necesario analizar la función renal antes de comenzar a administrar los medicamentos inhibidores de SGLT2 y monitorearla durante el tratamiento. Se recomienda precaución al usar inhibidores de SGLT2 en pacientes con condiciones que podrían aumentar el riesgo de lesión renal aguda, como insuficiencia cardíaca o hipovolemia, y al combinarlos con otros medicamentos que también aumentan este riesgo, como antiinflamatorios no esteroides, inhibidores de la ECA/ ARAll y diuréticos. Cuando la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) es inferior a 60 ml/min/1,73 m², se necesitan cambios en la dosis y un monitoreo más frecuente.

7.7.1.4 Fragilidad ósea

En varios estudios, se observó una tasa más alta de fracturas en pacientes que estaban en tratamiento con canagliflozina. En un estudio se encontró que la incidencia de fracturas óseas fue mayor en pacientes expuestos a canagliflozina 100 mg y 300 mg en comparación con el grupo de control (placebo o activo), con 1.4 y 1.5 fracturas por cada 100 pacientes-año respectivamente, frente a 1.1 en el grupo de comparación. Fracturas debido a lesiones leves han sido reportadas en un plazo de hasta 12 semanas después de iniciar el tratamiento. No obstante, algunos estudios han demostrado que no existe un aumento de riesgo de fractura con los inhibidores de SGLT2. ⁶¹

Una causa potencial, especialmente para las fracturas en adultos mayores después de solo 12 semanas de tratamiento, es la hipotensión ortostática, lo que provoca mareos y accidentes. Los medicamentos que bloquean el SGLT2 también pueden perjudicar la salud ósea al provocar un aumento en la reabsorción de fosfato en los tubos renales, lo que desencadena la liberación de FGF23 y disminuye la activación de la vitamina D.

Los exámenes de densidad ósea fueron llevados a cabo como parte de un estudio de dos años con placebo de canagliflozina en 716 pacientes de edad avanzada. Los pacientes que tomaron canagliflozina mostraron una disminución gradual en la densidad ósea en comparación con el grupo de control, especialmente en la cadera (disminuciones de 0,9% y 1,2% para dosis de 100mg y 300mg respectivamente) y la columna vertebral (disminuciones de 0,3%) y 0,7% respectivamente). ⁶¹

A pesar de que se ha reportado que las fracturas son más comunes en pacientes que toman canagliflozina, según los mecanismos hipotéticos, otros inhibidores de SGLT2 también pueden disminuir la densidad ósea y aumentar el riesgo de fractura. Un análisis conjunto de estudios que examinaron los efectos de seguridad no reveló un aumento en el riesgo de fractura con dapagliflozina o empagliflozina. No hubo un incremento significativo en la incidencia de fracturas con el uso de canagliflozina (OR 1.15, IC del 95% 0.71-1.88).⁶¹

7.7.1.5 Cetoacidosis diabética

Se ha encontrado una correlación entre los inhibidores de SGLT2 y un mayor riesgo de desarrollar cetoacidosis diabética (CAD). En un metanálisis en red de 36 ensayos que evaluaron terapias farmacológicas para la diabetes tipo 2, solo los inhibidores de SGLT2 tenían un mayor riesgo de CAD (OR 2,07, IC del 95 % 1,44-2,98 en comparación con otras terapias). En Canadá y el Reino Unido, un estudio de cohorte poblacional con más de 350 000 pacientes y 500 eventos de CAD encontró que los inhibidores de SGLT2 (empagliflozina, dapagliflozina y canagliflozina) en comparación con los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) se asociaron con un mayor riesgo de CAD (incidencia de 2,03 por 1000 personas-año, respectivamente, [HR 2,85; IC del 95 %: 1,99-4,08]).⁶²

La canagliflozina se asoció con el mayor riesgo entre los tres inhibidores de SGLT2 (HR 3,58, en comparación con 1,86 para dapagliflozina y 2,52 para empagliflozina, respectivamente). Se ha observado en numerosos estudios la presencia de cetoacidosis diabética "euglucémica" en pacientes con diabetes tipo 2, lo que generalmente se refiere a una glucosa plasmática inferior a 250 mg/dl. En estos individuos, la ausencia de una hiperglucemia significativa retrasa la identificación del problema por parte de los pacientes y los médicos. Cualquier paciente que esté tomando inhibidores de SGLT2 y experimente náuseas, vómitos o malestar debe realizarse cetonas séricas, y se debe aconsejar a los pacientes que suspendan el tratamiento hasta que se resuelvan los síntomas. Si se confirma la acidosis, se deben suspender los inhibidores de SGLT2.⁶²

En ensayos controlados con placebo para pacientes con diabetes tipo 1, se ha demostrado que los inhibidores de SGLT2 tienen un mayor riesgo que la CAD. A pesar de que los participantes con alto riesgo de CAD fueron excluidos al inicio del estudio y se realizaron esfuerzos significativos para reducir este riesgo, el mayor riesgo de CAD se presentó en estos estudios. Como resultado, no se recomienda su uso en pacientes con diabetes tipo 1.⁶²

7.7.1.6 Amputaciones

Los inhibidores de SGLT2, particularmente la canagliflozina, están asociados con un mayor riesgo de amputaciones en comparación con otros medicamentos orales e inyectables para la diabetes. Dos ensayos aleatorizados que evaluaron canagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2 y ECV establecida (o con mayor riesgo de ECV) presentaron un riesgo aproximadamente dos veces mayor de amputaciones de miembros inferiores (principalmente dedos y medio pié). La incidencia de amputaciones en el primer ensayo fue de 5,9 por 1000 pacientes-año para canagliflozina y placebo, respectivamente, mientras que en el segundo ensayo fue de 2,8 por 1000 pacientes-año para canagliflozina y placebo.⁶³

Los pacientes fueron monitoreados durante una media de 5,7 y 2,1 años, respectivamente. Los pacientes con mayor riesgo de sufrir una amputación eran aquellos con enfermedad vascular periférica, neuropatía y antecedentes de amputaciones previas.⁶³

En otro estudio desde 2013, se han notificado 79 amputaciones de miembros inferiores relacionadas con el uso de inhibidores de SGLT2 en un estudio de fármaco vigilancia de más de ocho millones de informes de seguridad de casos. Tanto con canagliflozina (índice de notificación proporcional [PRR] 7,09; IC del 95 %: 5,25-9,57) como con empagliflozina (PRR 4,96; IC del 95 %: 2,89-8,50), se notificó un aumento del riesgo de amputaciones de miembros inferiores. Sin embargo, el número total de amputaciones de miembros inferiores notificadas fue bastante bajo (56 y 14

respectivamente). Con canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina, hubo un aumento significativo del riesgo de amputación de dedos del pie (PRR 8,91, 6,86 y 2,62).

En un ensayo en adultos con diabetes tipo 2 y ECV establecida o riesgo elevado de ECV, los participantes que recibieron aleatoriamente bexagliflozina tenían un mayor riesgo de amputaciones de miembros inferiores que aquellos que recibieron placebo (incidencia de amputaciones 8,3 por 1000 pacientes-año versus 5,1 por 1000 pacientes-año). No obstante, un análisis post hoc de un ensayo cardiovascular de empagliflozina encontró que no aumentaba la probabilidad de amputación de miembros inferiores.⁶³

De manera similar, el ensayo de resultados renales encontró que la canagliflozina no estaba relacionada con un mayor riesgo de amputación o fractura de miembros inferiores. Sin embargo, debido a los beneficios, el estudio se terminó temprano. Debido a los hallazgos de los ensayos previos de canagliflozina, se modificó el protocolo para emplear una estrategia de mitigación de riesgos en la que se realizó un examen de los pies en cada visita del estudio y se suspendió la medicación del estudio si había factores de riesgo de amputación.

Los pacientes con riesgo de amputación del pie, incluidos aquellos con neuropatía grave (pérdida de sensibilidad protectora), deformidad del pie, enfermedad vascular y antecedentes de ulceración previa del pie, deben utilizar con precaución los inhibidores de SGLT2. Es necesario monitorear a los pacientes que toman inhibidores de SGLT2 para ver si tienen síntomas de ulceración del pie.

7.7.2 Contraindicaciones

Los fármacos inhibidores del cotransportador de sodio glucosa tipo 2 (SGLT2) han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y la insuficiencia cardiaca, pero no son libres de contraindicaciones ni de efectos secundarios adversos. A continuación, se presentan las principales contraindicaciones y precauciones que deben tenerse en cuenta al utilizar estos fármacos.

7.7.3 Contraindicaciones absolutas.

7.7.3.1 Diabetes tipo 1

La diabetes tipo 1 se caracteriza por una deficiencia en la producción de insulina, lo que conlleva una incapacidad para regular los niveles de azúcar en la sangre. En comparación, los fármacos SGLT2 inhiben el transportador de glucosa a través del riñón, lo que aumenta la eliminación de glucosa en la orina. Sin embargo, en pacientes con diabetes tipo 1, la deficiencia en insulina inhibe la capacidad del cuerpo para absorber la glucosa en el intestino, lo que reduce la cantidad de glucosa disponible para el metabolismo.⁶⁴

En primer lugar, el mecanismo de acción principal de los inhibidores de SGLT2 es reducir la reabsorción de glucosa en los túbulos proximales del riñón, lo que lleva a una mayor excreción de glucosa en la orina. Esto puede llevar a deshidratación y alteraciones electrolíticas en pacientes con diabetes tipo 1 que ya corren el riesgo de estas complicaciones. Además, el aumento de la excreción de glucosa puede llevar a hipoglucemia, especialmente en pacientes con una cobertura de insulina inadecuada.

En este contexto, el uso de inhibidores SGLT2 en pacientes con diabetes tipo 1 puede aumentar el riesgo de desarrollar acidosis diabética, un síndrome grave y potencialmente mortal que se caracteriza por un aumento en la concentración de ácido láctico en la sangre. Esto se debe a que la inhibición del transportador de glucosa por los inhibidores SGLT2 puede llevar a una acumulación de glucosa en el sistema circulatorio, lo que puede causar una acidosis láctica.

Se han realizado varios estudios que demuestran que la diabetes tipo 1 es una contraindicación absoluta para el uso de inhibidores SGLT2. Por ejemplo, un estudio publicado en el Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism encontró que los pacientes con diabetes tipo 1 que recibieron canagliflozina, un inhibidor SGLT2, tenían un mayor riesgo de desarrollar acidosis diabética y fracaso renal. En otro estudio publicado en Diabetes Care, los autores encontraron que los pacientes con diabetes tipo 1 que recibieron dapagliflozina, otro inhibidor SGLT2, tenían un mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica y deterioro renal.⁶⁴

7.7.3.2 Insuficiencia renal severa

La insuficiencia renal severa (IRS) es una condición médica grave que afecta a miles de personas en todo el mundo. El IRS se caracteriza por la disminución de la función renal, lo que puede llevar a complicaciones graves y disminuir la calidad de vida de los pacientes. En este apartado discutiremos del por qué utilizar inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa (SGLT2) en pacientes con IRS puede no estar indicado.

Los inhibidores SGLT2 pueden aumentar el riesgo de agotamiento de sodio y agua en pacientes con insuficiencia renal severa, lo que puede llevar a síndrome de rabdomiólisis y otros problemas graves. Según la guía clínica de la Sociedad Europea de Nefrología (ERA-EDTA), los inhibidores del transporte de sodio-glucosa 2 (SGLT2) deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa (IFRV). Se calcula que la tasa de filtrado glomerular (TFG) inferior a 30 ml/min/1,73 m² es un punto de corte para este tipo de fármacos.⁶⁵

La asociación entre la disminución de la TFG y la utilización de SGLT2 se debe a que estos fármacos pueden aumentar la secreción de sodio en la orina, lo que puede llevar a un aumento de la pérdida de electrolitos y agua. En pacientes con insuficiencia renal severa grave, esto puede exacerbar la insuficiencia cardíaca y renal, además, varios estudios han demostrado que la utilización de SGLT2 en pacientes con IFRV puede aumentar el riesgo de desarrollo de acidosis metabólica y de compromiso del equilibrio hidroelectrolítico.⁶⁵

Además, como previamente se mencionaba los inhibidores SGLT2 también han sido asociados con una disminución en la presión arterial, lo que puede ser un problema grave en pacientes con IRS. La hipotensión puede ser causada por la disminución en la cantidad de sodio reabsorbido en el riñón, lo que puede llevar a una disminución en la presión arterial. Además, la hipotensión también puede ser un resultado del consumo de líquidos y ventas en pacientes que reciben tratamiento con inhibidores SGLT2.

7.7.3.2 Epilepsia

La epilepsia es una condición médica en la que se experimentan crisis convulsivas, también conocidas como ataque epiléptico. Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa (SGLT2) son medicamentos utilizados para tratar la diabetes tipo 2 e insuficiencia cardiaca, Sin embargo, hay evidencia que sugiere que la utilización de inhibidores SGLT2 en pacientes con epilepsia puede estar contraindicada. ⁶⁶

Los inhibidores de SGLT2 pueden aumentar el riesgo de convulsiones en pacientes con epilepsia. Los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT2) se han utilizado con éxito en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para reducir la glucemia y mejorar los resultados cardiovasculares. Sin embargo, recientemente se ha reportado un aumento en la frecuencia de eventos neurológicos, incluyendo convulsiones y epilepsia, en pacientes que toman estos fármacos. La causa subyacente de esta contraindicación no está del todo clara, pero se cree que se debe a la capacidad de los SGLT2 para disminuir la glucemia en el torrente sanguíneo y reducir la sobrecarga glucémica en el cerebro lo que puede aumentar el riesgo de aparición crisis epiléptica o exacerbar la epilepsia. ⁶⁶

7 CONCLUSIONES

1. Se determinó la eficacia de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica, encontrando que estos fármacos pueden ser una opción efectiva para mejorar la función cardíaca y reducir la mortalidad en pacientes y así mismo la hospitalización por insuficiencia cardíaca severa.
2. Evidenciamos que Empagliflozina y Dapagliflozina a dosis de 10mg al día, están indicados como terapia de primera línea para pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección tanto preservada como reducida, en el paciente clínicamente estable.
3. Se identificó que el mejor momento para iniciar a administrar el tratamiento con inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2, es cuando se produce la transición de la función cardiaca normal a una función cardiaca comprometida, siendo estos el estadio C o en un estadio B si el paciente presenta diabetes mellitus.
4. Aunque tanto la ESC como la AHA recomiendan el uso de inhibidores de iSGLT2 en pacientes con insuficiencia cardíaca, se observaron diferencias en cuanto a la indicación y recomendación de uso. La guía 2022 de la AHA solo recomienda el uso de inhibidores de iSGLT2 en pacientes con fracción de eyección preservada, mientras que la guía de la ESC recomienda su uso tanto en fracción de eyección reducida como preservada.
5. El uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca ha demostrado ser una terapia efectiva y segura. Sin embargo, es fundamental considerar las contraindicaciones. Entre las contraindicaciones más relevantes, se encuentran diabetes mellitus tipo 1, cetoacidosis diabética, enfermedad renal terminal o una tasa de filtrado glomerular $<20\text{ml por }1,73\text{m}^2$.

8 RECOMENDACIONES

1. Se indica a los médicos que deben considerar seriamente el uso de inhibidores de iSGLT2 como terapia de primera línea para pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, independientemente de su clasificación por fracción de eyección.
2. Se promueve a la creación de estudios clínicos aleatorizados para analizar el efecto de Canaglifozina en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, considerando que el principal obstáculo para su aprobación es la escasez de respaldo clínico.
3. Se recomienda el uso de Empaglifozina y Dapaglifozina de forma temprana en una clasificación B con presencia de diabetes mellitus o clasificación C, en cuanto a una clasificación D de la insuficiencia cardíaca se recomienda una estabilización previa del paciente, como tratamiento ambulatorio y no para uso intrahospitalario.
4. Es fundamental realizar una valoración personalizada que contemple el historial clínico y las condiciones individuales de cada paciente, garantizando que cada decisión terapéutica este bien fundamentada considerando tanto los beneficios como los posibles efectos adversos de los medicamentos.
5. La terapia con inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica ha demostrado ser efectiva, pero es crucial monitorear de manera constante cualquier efecto adverso potencial, especialmente al inicio del tratamiento y durante su administración.

9 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Tabla 1 Cronograma de Actividades de la monografía médica 2024.

ACTIVIDADES	AÑO 2024																																							
	ENERO				FEBRERO				MARZO				ABRIL				MAYO				JUNIO				JULIO				AGOSTO				SEPTIEMBRE				OCTUBRE			
SEMANA	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Elección del tema.	X	X																																						
Primera reunión con asesor para definición de metodología de trabajo.			X																																					
Crear formato establecido de solicitud de punto de tesis.			X	X	X																																			
Solicitud de aprobación de punto de tesis CONTRAG.				X	X	X	X	X																																
Asignación de revisor y aprobación de punto de tesis.							X	X	X	X																														
Elaboración de planes de monografía.							X	X	X																															
Solicitud de seminario 1 a CONTRAG								X	X	X	X	X																												
Presentación Seminario I																X																								
Elaboración del cuerpo de monografía																	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X												
Revisión de asesor y revisor																					X	X	X		X															
Revisión de informe final y monografía																																								
Solicitud de seminario 2 a CONTRAG																									X	X	X	X												
Correcciones y recomendaciones del Informe Final																																	X	X	X					
Informe Final																																					X	X	X	

Fuente: Elaborado por el autor, 2,024.

10 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction.
2. Mc Donagh T, Metra M, Adamo M, Baumbach A, Burri HA. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Europa.
3. Paul A. Heidenreich BBDALAAJJBMMCADMHDSMDLREJCFSEFGC. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. [Online]; 2022. Acceso 10 de Abril de 2024. Disponible en: HYPERLINK "<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>"
<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063> .
4. World Health Organization. World Health Organization. [Online]; 2024. Acceso 12 de Abril de 2024. Disponible en: HYPERLINK "<https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases>" \ "tab=tab_1" https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1 .
5. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. Insuficiencia Cardíaca con Fracción y Eyección reducida del Ventrículo Izquierdo. [Online]; 2022. Acceso 12 de abril de 2024. Disponible en: HYPERLINK "<https://www.igssgt.org/wp-content/uploads/2024/01/GPC-BE-No-147-Insuficiencia-Cardiaca-con-Fraccion-de-Eyeccion-Reducida-del-Ventriculo-Izquierdo-IGSS.pdf>"
<https://www.igssgt.org/wp-content/uploads/2024/01/GPC-BE-No-147-Insuficiencia-Cardiaca-con-Fraccion-de-Eyeccion-Reducida-del-Ventriculo-Izquierdo-IGSS.pdf> .

6. Colucci DW. Uptodate. [Online]; 2024. Acceso 13 de abril de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction-hemodynamic-alterations-and-remodeling?search=mecanismo%20neurohumoral%20en%20insuficiencia%20cardiaca&topicRef=3481&source=see_link" \ "H2777048163"
https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction-hemodynamic-alterations-and-remodeling?search=mecanismo%20neurohumoral%20en%20insuficiencia%20cardiaca&topicRef=3481&source=see_link#H2777048163 .
7. National Library of Medicine. Pubmed, Tensión contractil en el Miocardio. [Online]; 2019. Acceso 14 de abril de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14056796/"
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14056796/> .
8. J. N. Cohn R Ferrari NS. PuliMed, Remodelación cardíaca: conceptos e implicaciones clínicas: un documento de consenso de un foro internacional sobre remodelación cardíaca. En nombre de un foro internacional sobre remodelación cardíac. [Online]; 2019. Acceso 20 de abril de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10716457/"
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10716457/> .
9. Un Ganau 1 RD,MR,GdS,PgP,PDS,PV,YS,JL. PlubMed, Patrones de hipertrofia ventricular izquierda y remodelación geométrica en la hipertensión esencial. [Online]; 2019. Acceso 22 de abril de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1534335/"
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1534335/> .
10. KR Anderson SS,MdJ. PlulMed, Tipos histopatológicos de fibrosis cardíaca en la enfermedad miocárdica. [Online]; 2019. Acceso 20 de abril de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/572867/"
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/572867/> .

11. G S Francis SRGTBLMTOJNC. The neurohumoral axis in congestive heart failure. [Online]; 2019. Acceso 25 de abril de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6147109/" <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6147109/> .
12. D M Kaye 1 GWLJLMMGJMDE. Neurochemical evidence of cardiac sympathetic activation and increased central nervous system norepinephrine turnover in severe congestive heart failure. [Online]; 2019. Acceso 5 de Mayo de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8113536/" <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8113536/> .
13. C Communal 1 KSDRPWSC. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathway. [Online]; 2019. Acceso 5 de mayo de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9751683/" <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9751683/> .
14. A Sigurdsson 1 OATGBNJRKS. Neurohormonal activation in patients with mild or moderately severe congestive heart failure and effects of ramipril. The Ramipril Trial Study Group. [Online]; 2019. Acceso 5 de MAYO de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7818958/" <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7818958/> .
15. Investigators S, Salim Yusuf BPCEDWBHJNC. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. [Online]; 2019. Acceso 6 de MAYO de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2057034/" <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2057034/> .

16. G E Newton 1 JDP. Acute effects of beta 1-selective and nonselective beta-adrenergic receptor blockade on cardiac sympathetic activity in congestive heart failure. [Online]; 2019. Acceso 6 de mayo de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8759076/"
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8759076/> .
17. Naomi DL Fisher M. Overview of the renin-angiotensin system. [Online]; 2019. Acceso 6 de MAYO de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-renin-angiotensin-system?search=sistema%20renina%20angiotensina%20aldosterona%20en%20insuficiencia%20cardiaca&source=search_result&selectedTitle=3%7E150&usage_type=default&display_rank=3"
https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-renin-angiotensin-system?search=sistema%20renina%20angiotensina%20aldosterona%20en%20insuficiencia%20cardiaca&source=search_result&selectedTitle=3%7E150&usage_type=default&display_rank=3 .
18. G E Newton 1 JDP. Acute effects of beta 1-selective and nonselective beta-adrenergic receptor blockade on cardiac sympathetic activity in congestive heart failure. [Online]; 2019. Acceso 7 de mayo de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8759076/"
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8759076/> .
19. John G F Cleland 1 APCNFPVLTALC. Clinical trials update from the American College of Cardiology meeting: CARE-HF and the remission of heart failure, Women's Health Study, TNT, COMPASS-HF, VERITAS, CANPAP, PEECH and PREMIER. [Online]; 2019. Acceso 7 de MAYO de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16087144/"
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16087144/> .

20. N Tamura 1 YOHCKNKNMSMKRHGKMMHIYSITHOMK. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. [Online]; 2019. Acceso 10 de mayo de 2024. Disponible en: HYPERLINK ["https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10737768/"](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10737768/) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10737768/> .
21. Maisel AM. B-type natriuretic peptide levels: diagnostic and prognostic in congestive heart failure: what's next? [Online]; 2019. Acceso 10 de mayo de 2024. Disponible en: HYPERLINK ["https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12021215/"](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12021215/) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12021215/> .
22. Kenneth Jamerson 1 MAWGLBBDBPVSAHJGMGEJV, Investigators AT. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. [Online]; 2019. Acceso 10 de MAYO de 2024. Disponible en: HYPERLINK ["https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19052124/"](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19052124/) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19052124/> .
23. John D Bisognano MP. Treatment of hypertension in patients with heart failure. [Online]; 2022. Acceso 10 de MAYO de 2024. Disponible en: HYPERLINK ["https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypertension-in-patients-with-heart-failure?search=hipertension%20arterial%20e%20insuficiencia%20cardiaca&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1"](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypertension-in-patients-with-heart-failure?search=hipertension%20arterial%20e%20insuficiencia%20cardiaca&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1) \ "topicContent" https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypertension-in-patients-with-heart-failure?search=hipertension%20arterial%20e%20insuficiencia%20cardiaca&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#topicContent .

24. Kamyar Kalantar-Zadeh 1 GBTHGCF. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. [Online]; 2019. Acceso 10 de mayo de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15093881/" <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15093881/> .
25. Wilson S Colucci M. Determining the etiology and severity of heart failure or cardiomyopathy. [Online]; 2019. Acceso 10 de MAYO de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://www.uptodate.com/contents/determining-the-etiology-and-severity-of-heart-failure-or-cardiomyopathy?search=hipertension%20arterial%20e%20insuficiencia%20cardiaca&topicRef=3838&source=see_link" https://www.uptodate.com/contents/determining-the-etiology-and-severity-of-heart-failure-or-cardiomyopathy?search=hipertension%20arterial%20e%20insuficiencia%20cardiaca&topicRef=3838&source=see_link .
26. John D Bisognano MP. Treatment of hypertension in patients with heart failure. [Online]; 2024. Acceso 12 de MAYO de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypertension-in-patients-with-heart-failure?search=hipertension%20arterial%20e%20insuficiencia%20cardiaca&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1" \ "topicContent" https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypertension-in-patients-with-heart-failure?search=hipertension%20arterial%20e%20insuficiencia%20cardiaca&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#topicContent .
27. Bertram Pitt 1 MAPSFARBISABCNCASDRDJLFIGBHJFHCTKEFLEOJ. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. [Online]; 2024. Acceso 15 de MAYO de 2024. Disponible en: HYPERLINK

"<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24716680/>"
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24716680/> .

28. Shmuel Schwartzberg 1 MMRAMFPSRANBAB. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. [Online]; 2024. Acceso 17 de MAYO de 2024. Disponible en: HYPERLINK

"<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22281246/>"
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22281246/> .

29. Shannon M Dunlay MMGDALAAMCASDADVDMNKCLLRGMRJMILP. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. [Online]; 2019. Acceso 17 de MAYO de 2024. Disponible en: HYPERLINK

"<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31167558/>"
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31167558/> .

30. Toshiaki Ohkuma 1 YK23SAEP4MW. Diabetes as a risk factor for heart failure in women and men: a systematic review and meta-analysis of 47 cohorts including 12 million individuals. [Online]; 2019. Acceso 17 de MAYO de 2024. Disponible en: HYPERLINK

"<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31317230/>"
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31317230/> .

31. Shannon M Dunlay MMWNM. Heart failure in patients with diabetes mellitus: Epidemiology, pathophysiology, and management. [Online]; 2024. Acceso 17 de MAYO de 2024. Disponible en: HYPERLINK

"https://www.uptodate.com/contents/heart-failure-in-patients-with-diabetes-mellitus-epidemiology-pathophysiology-and-management?search=diabetes%20mellitus%20en%20insuficiencia%20cardiaca&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_r"
<https://www.uptodate.com/contents/heart-failure-in-patients-with-diabetes->

[mellitus-epidemiology-pathophysiology-and-management?search=diabetes%20mellitus%20en%20insuficiencia%20cardiaca&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_r](#)

32. Shannon M Dunlay MMGDALAAMCASDADVDMNKCLLRGMRJMILP. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. [Online]; 2019. Acceso 18 de MAYO de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31167558/" <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31167558/> .
33. Karina Fernanda Viteri Tigse AAVD. Síndrome Cardiorrenal una revisión de su manejo clínico. [Online]; 2024. Acceso 19 de MAYO de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://doi.org/10.56712/latam.v5i1.1802" <https://doi.org/10.56712/latam.v5i1.1802> .
34. Gregory A Roth 1
GAM2COJ3GA4EA5LMB6NCB7AZB8EJB9CPB1AB1MB1MB. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. [Online]; 2020. Acceso 19 de MAYO de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33309175/" <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33309175/> .
35. Liesl Zühlke MDFCCMFFFMMPCMFCC. Management and prevention of rheumatic heart disease. [Online]; 2023. Acceso 20 de MAYO de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://www.uptodate.com/contents/management-and-prevention-of-rheumatic-heart-disease?search=enfermedades%20autoinmunitarias%20en%20insuficiencia%20cardiaca&source=search_result&selectedTitle=14%7E150&usage_type=default&display_rank=14" https://www.uptodate.com/contents/management-and-prevention-of-rheumatic-heart-disease?search=enfermedades%20autoinmunitarias%20en%20insuficiencia%20cardiaca&source=search_result&selectedTitle=14%7E150&usage_type=default&display_rank=14 .

[prevention-of-rheumatic-heart-disease?search=enfermedades%20autoinmunitarias%20en%20insuficiencia%20cardiaca&source=search_result&selectedTitle=14%7E150&usage_type=default&display_rank=14](https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cardiologia-203-articulo-covid-19-enfermedad-cardiovascular-S0120563320300760#:~:text=Los%20pacientes%20con%20COVID%2D19,necesarios%20en%20la%20fase%20aguda.) .

36. Juan Francisco Figueroa Trianaa bDASMJSCSCCACA FBS. COVID-19 y enfermedad cardiovascular. [Online]; 2020. Acceso 20 de mayo de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cardiologia-203-articulo-covid-19-enfermedad-cardiovascular-S0120563320300760" \
- ":~:text=Los%20pacientes%20con%20COVID%2D19,necesarios%20en%20la%20fase%20aguda." <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cardiologia-203-articulo-covid-19-enfermedad-cardiovascular-S0120563320300760#:~:text=Los%20pacientes%20con%20COVID%2D19,necesarios%20en%20la%20fase%20aguda.>
37. Lang RM BLMAVAJAAELFFEGSKTLPMDPMRERLSKTWVJ. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and. [Online]; 2021. Acceso 20 de mayo de 2024. Disponible en: HYPERLINK "doi:10.1093/eurheartj/ehab368" [doi:10.1093/eurheartj/ehab368](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368) .
38. Wilson S Colucci M. Overview of the management of heart failure with reduced ejection fraction in adults. [Online]; 2024. Acceso 22 de mayo de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction-in-adults?search=terapia%20de%20insuficiencia%20cardiaca%20reducida&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1" https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction-in-adults?search=terapia%20de%20insuficiencia%20cardiaca%20reducida&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1

[ce=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1](#) .

39. Alex Patricio Morales Carrasc POQBB. Visión integral de la farmacología de los inhibidores de los co-transportadores de sodio/glucosa: pasado, presente y futuro. [Online]; 2020. Acceso 20 de mayo de 2024. Disponible en: HYPERLINK "<https://www.redalyc.org/journal/559/55965385009/html/>" <https://www.redalyc.org/journal/559/55965385009/html/> .
40. CIMA Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. FICHA TECNICA DAPAGLIFLOZINA. [Online]; 2024. Acceso 21 de mayo de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/88074/FT_88074.html" \ "5" https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/88074/FT_88074.html#5 .
41. CIMA Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. FICHA TECNICA JARDIANCE 10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA. [Online]; 2019. Acceso 22 de mayo de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930014/FT_114930014.html" \ "1" https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930014/FT_114930014.html#1 .
42. CIMA Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. FICHA TECNICA INVOKANA 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA. [Online]; 2020. Acceso 23 de mayo de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113884002/FT_113884002.html" \ "1" https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113884002/FT_113884002.html#1 .
43. Mario Ramón García TIGNdCGPMGAÁKGE. Efecto cardiometabólico de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT2). [Online]; 2020. Acceso 24 de mayo de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-

48662018000600011"

https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662018000600011 .

44. Abdul-Ghani MA. Nueva hipótesis para explicar por qué los inhibidores de SGLT2 inhiben solo el 30-50% de la carga de glucosa filtrada en humanos. [Online]; 2019. Acceso 23 de mayo de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://diabetesjournals.org/diabetes/article/62/10/3324/18197/Novel-Hypothesis-to-Explain-Why-SGLT2-Inhibitors" <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/62/10/3324/18197/Novel-Hypothesis-to-Explain-Why-SGLT2-Inhibitors> .
45. John JV McMurray B(MC(M, David ZI Cherney. La promesa metabolodiurética de la inhibición del cotransportador de glucosa dependiente de sodio tipo 2. [Online]; 2019. Acceso 24 de mayo de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/article-abstract/2633455" <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/article-abstract/2633455> .
46. Subodh Verma SRLeCKLHLeCCSWbLZDHTP,EDMUDGYO,EMMLNMM. La empagliflozina aumenta la producción de energía cardíaca en la diabetes : nuevos conocimientos traslacionales sobre los beneficios de los inhibidores de SGLT2 en la insuficiencia cardíaca. [Online]; 2020. Acceso 25 de mayo de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452302X18302158" <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452302X18302158> .
47. Cherney DZ. Inhibición del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 y protección cardiorrenal. [Online]; 2019. Acceso 24 de mayo de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109719377289?via%3Dihub"

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109719377289?via%3Dihub> .

48. Cherney DZ. Inhibición del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 y protección cardiorenal. [Online]; 2019. Acceso 24 de mayo de 2024. Disponible en: HYPERLINK

"<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109719377289?via%3Dihub>"

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109719377289?via%3Dihub> .

49. Usha Panchapakesan KPG. Efectos de la inhibición de SGLT2 en las células tubulares proximales del riñón humano: ¿renoprotección en la nefropatía diabética? [Online]; 2019. Acceso 24 de mayo de 2024. Disponible en: HYPERLINK

"<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0054442>"

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0054442> .

50. Merlín C. Thomas DZIC. Acciones de los inhibidores de SGLT2 sobre el metabolismo, la función renal y la presión arterial. [Online]; 2019. Acceso 25 de mayo de 2024. Disponible en: HYPERLINK

"<https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-018-4669-0>"

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-018-4669-0> .

51. CANDIELLO A. Empagliflozina vs. Dapagliflozina en Insuficiencia Cardíaca. [Online]; 2024. Acceso 26 de mayo de 2024. Disponible en: HYPERLINK

"<https://medecs.com.ar/2024/05/06/empagliflozina-vs-dapagliflozina-en-insuficiencia-cardiaca/>"

<https://medecs.com.ar/2024/05/06/empagliflozina-vs-dapagliflozina-en-insuficiencia-cardiaca/> .

52. Fernando Enríquez AJ. Niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones. [Online]; 2019. Acceso 26 de MAYO de 2024. Disponible en: HYPERLINK

"<https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-cardiovascular-358-articulo-niveles->

evidencia-fuerza-recomendaciones-S1134009610701054"

<https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-cardiovascular-358-articulo-niveles-evidencia-fuerza-recomendaciones-S1134009610701054> .

53. MANJAVACAS DÁMI. EMPEROR-Reduced: Empagliflozina confirma el futuro de los iSLGT2 en IC con FEVI Reducida. [Online]; 2020. Acceso 26 de MAYO de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://www.cardioteca.com/blog-empagliflozina/3784-empagliflozina-confirma-su-eficacia-en-el-tratamiento-de-la-insuficiencia-cardiaca-con-fraccion-de-eyeccion-reducida.html"

<https://www.cardioteca.com/blog-empagliflozina/3784-empagliflozina-confirma-su-eficacia-en-el-tratamiento-de-la-insuficiencia-cardiaca-con-fraccion-de-eyeccion-reducida.html> .

54. Stefan D. Anker MPD,JB,M. Empagliflozina en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. [Online]; 2021. Acceso 27 de MAYO de 2024.

Disponible en: HYPERLINK "https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107038"

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107038> .

55. Bernard Zinman MD,CWMD. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. [Online]; 2019. Acceso 26 de mayo de 2024.

Disponible en: HYPERLINK "https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1504720"

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1504720> .

56. Carlos E. Puesta al día sobre el empleo de dapagliflozina en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. [Online]; 2021. Acceso 28 de mayo de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://www.revespcardiol.org/es-puesta-al-dia-sobre-el-articulo-S1131358721000042"

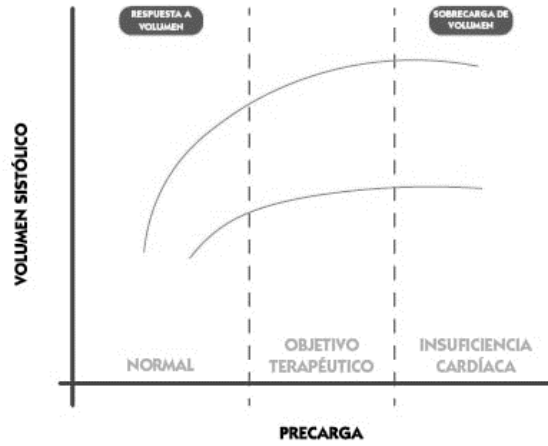
<https://www.revespcardiol.org/es-puesta-al-dia-sobre-el-articulo-S1131358721000042> .

57. D. Wiviott S. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. [Online]; 2019. Acceso 28 de MAYO de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1812389" <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1812389> .
58. GARMENDIA CM. Estudio CHIEF-HF: Impacto de la Canagliflozina en Calidad de Vida y Status Funcional en Insuficiencia Cardíaca. [Online]; 2021. Acceso 28 de MAYO de 2024. Disponible en: HYPERLINK: <https://medecs.com.ar/2021/11/14/estudio-chief-hf/#:~:text=El%20tratamiento%20con%20canagliflozina%20reduce,fracci%C3%B3n%20de%20eyec%C3%B3n%20ventricular%20izquierda.>
59. Paul Nyirjesy YZKWKU. Evaluation of vulvovaginal symptoms and Candida colonization in women with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. [Online]; 2019. Acceso 28 de MAYO de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22632452/" <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22632452/> .
60. H L Tang DDL. Lack of evidence for a harmful effect of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on fracture risk among type 2 diabetes patients: a network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. [Online]; 2019. Acceso 28 de mayo de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27407013/" <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27407013/> .
61. Anthony DeSantis M. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. [Online]; 2024. Acceso 28 de mayo de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://www.uptodate.com/contents/sodium-glucose-cotransporter-2-inhibitors-for-the-treatment-of-hyperglycemia-in-type-2-diabetes-mellitus" \ "H2276212146" <https://www.uptodate.com/contents/sodium-glucose->

[cotransporter-2-inhibitors-for-the-treatment-of-hyperglycemia-in-type-2-diabetes-mellitus#H2276212146](#) .

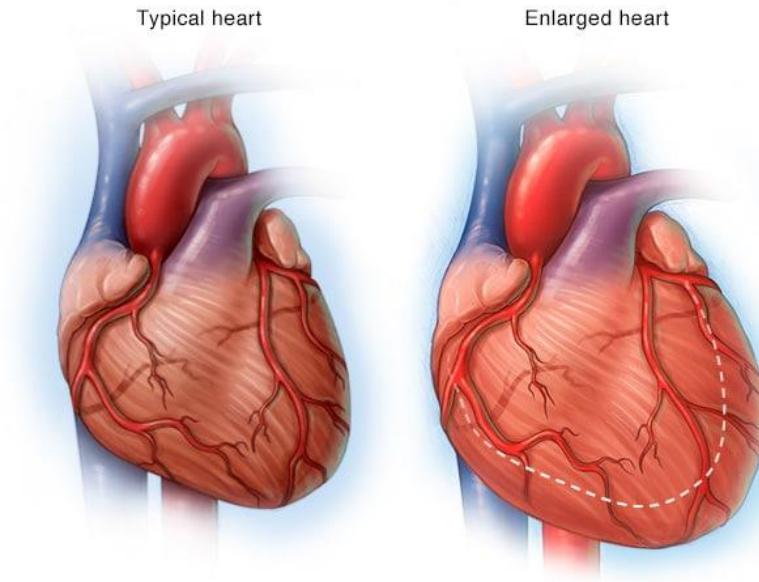
62. Charles K. SGLT-2 inhibitors and the risk of lower-limb amputation: Is this a class effect? [Online]; 2019. Acceso 28 de mayo de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29430814/" <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29430814/> .
63. Hernández Rodríguez J. Reacciones adversas de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en personas con diabetes mellitus. [Online]; 2022. Acceso 26 de mayo de 2024. Disponible en: HYPERLINK "http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232022000400002" http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232022000400002 .
64. Aleix Casesa SCJLG. Efecto de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 sobre la anemia: posibles implicaciones clínicas. [Online]; 2023. Acceso 28 de MAYO de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://www.revistanefrologia.com/es-efecto-inhibidores-del-cotransportador-sodio-glucosa-articulo-S0211699523001728" <https://www.revistanefrologia.com/es-efecto-inhibidores-del-cotransportador-sodio-glucosa-articulo-S0211699523001728> .
65. G. Pérez López OGAMCM. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2): de la glucosuria renal familiar al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. [Online]; 2019. Acceso 29 de mayo de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://www.revistanefrologia.com/es-inhibidores-del-cotransportador-sodio-glucosa-tipo-articulo-X0211699510050989" <https://www.revistanefrologia.com/es-inhibidores-del-cotransportador-sodio-glucosa-tipo-articulo-X0211699510050989> .

Figura 2. Curvas de presión de Frank-Starling.



Fuente: Mayo Clínica, 2021.

Figura 3 Relación entre corazón normal e hipertrofia ventricular.



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

Fuente: Mayo Clínica, 2021.

Figura 4 Portada artículo científico Revista de investigación Proyección Científica Centro Universitario de San Marcos.



Revista de Investigación Proyección Científica
Centro Universitario de San Marcos
ISSN 2957-8582
www.revistacusam.com
DOI:

Vol. 5 No. 1
Enero-Diciembre
2024

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo II en insuficiencia cardiaca crónica

Sodium-glucose cotransporter type II inhibitors in chronic heart failure.

Edgar Osvaldo Ramírez Escalante
eramirez.ramirezescalante5@gmail.com
ORCID 0009-0009-8362-8402
USAC-CUSAM

RESUMEN

La insuficiencia cardiaca, patología denominada como síndrome el cual representado por síntomas como disnea y signos como edema o ingurgitación yugular, también es definido por la modificación anatómica o cambios funcionales a nivel del corazón o grandes vasos, estos hallazgos encontrados por ultrasonografía cardiaca transtorácica o transesofágica. La cual puede ser causada por enfermedades que afecten a cualquiera de las 3 capas del corazón siendo este el pericardio, miocardio, endocardio o por enfermedades en otros sistemas, este artículo se realizó por medio de una búsqueda de datos a través de revistas y paginas oficiales de asociaciones de medicina tales como American Heart Association y la European Society of Cardiology. Obteniendo como resultado, que Empaglifozina y Dapaglifozina son los dos principales agentes que se pueden utilizar como parte del tratamiento en la insuficiencia cardiaca del grupo de fármacos de inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 que como beneficio disminuyen la tasa de morbimortalidad cardiovascular.

Palabras clave: Insuficiencia cardiaca, ISGLT-2, FEVI, Cardiopatía, Insuficiencia cardiaca congestiva.

ABSTRACT

Heart failure, also known as syndrome, is characterized by symptoms like shortness of breath and signs like swelling or jugular distension, which are caused by structural or functional alterations in the heart or major blood vessels, as detected by cardiac ultrasonography via the chest or esophagus. The cause can be attributed to diseases impacting any of the heart's 3 layer, the pericardium, myocardium, endocardium, or diseases in other systems. This study was based on data from medical journals and official websites of organizations like the American Heart Association and the European Society of Cardiology. Empaglifozin and Dapaglifozin are the two primary medications within the group of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors that can be utilized in the treatment of heart failure. Their main advantage is reducing the rate of cardiovascular morbidity and mortality.

Keywords: Heart failure, ISGLT-2, LVEF, Heart disease, Congestive heart failure

Tabla 2. Ficha bibliográfica para el vaciado de información digital.

TÍTULO: 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure	
AÑO: 2023	AUTOR/ES: Theresa A. McDonagh, Marco Metra Marianna Adamo, Roy S. Gardner,ESC Scientific Document Group
BASE DE DATOS: European Heart Journal	DIRECCIÓN ELECTRÓNICA: https://www.escardio.org/
IDIOMA: Ingles	
<p>Resumen del contenido:Definiciones: Insuficiencia cardíaca con función ventricular reducida (HFrEF): FR EF < 40%. Insuficiencia cardiaca con función ventricular preservada (HFpEF): FR EF ≥ 40%. Insuficiencia cardíaca congestiva: IC con exacerbación de la insuficiencia cardíaca.</p> <p>Evaluación y Diagnóstico. Evaluación física y exploración clínica. Determinación del FR EF mediante ecocardiografía Doppler. Determinación de la función renal. Evaluación del estado nutricional y el estado funcional.</p> <p>Tratamiento</p> <p>Terapia médica: Betabloqueadores, agonistas de los receptores de angiotensina. Diuréticos, inhibidores de la enzima convertora de angiotensina,terapia no farmacológica: Restricción hídrica,terapia de ventilación mecánica.</p> <p>Terapia con Inhibidores del Cotransportador Sodio-Glucosa Tipo 2 (SGLT2i)</p> <p>Inhibidores del SGLT2i: Canagliflozina.Dapagliflozina. Empagliflozina.</p> <p>Beneficios: Reducción del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca.</p>	

Fuente: Elaborado por autor 2,024