

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

“San Vicente Mártir”

**¿SON LOS ISGLT2 Y EL SACUBITRILO-VALSARTÁN MEJORES QUE LOS
FÁRMACOS CLÁSICOS EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME
CARDIORRENAL?**

TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE GRADO EN MEDICINA

Presentado por:

D^a SARA BERMEJO MARTÍNEZ

Tutor/a:

DR. SERGIO BEA GRANELL

Valencia, a 07 de mayo de 2023

RESUMEN

Introducción: El síndrome cardiorenal es un trastorno fisiopatológico del corazón y los riñones. A pesar de existir una amplia variedad de tratamientos como diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II), hay pacientes cuyos beneficios cardiorenales se han visto incrementados al asociar un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT2) o al sustituir IECAS por sacubitrilo-valsartán.

Objetivo: Determinar si los ISGLT2 y el sacubitrilo-valsartán son más eficaces como tratamiento del síndrome cardiorenal que las terapias convencionales.

Material y métodos: Se ha llevado a cabo una revisión sistemática sobre los ISGLT2 y el sacubitrilo-valsartán consultando las bases de datos Pubmed, Google Scholar y ClinicalTrials. Mediante combinaciones de varias palabras clave, de una búsqueda inicial de 3013 resultados finalmente se seleccionaron 8 ensayos.

Resultados: En este trabajo se han analizado 8 ensayos en profundidad, 5 para el grupo de ISGLT2 y 3 para el sacubitrilo-valsartán. Se ha observado que los ISGLT2 tienen mayores beneficios que placebo, especialmente a nivel renal y cardiovascular. También es destacable que el sacubitrilo-valsartán es más eficaz que enalapril a nivel cardiovascular, a pesar de su mayor riesgo de angioedemas e hipotensiones.

Conclusión: Se debe considerar, usar empagliflozina y dapagliflozina como nuevos fármacos de elección en pacientes con insuficiencia cardíaca. A su vez, se recomienda hacer hincapié en su uso como tratamiento del síndrome cardiorenal. Los resultados de sacubitrilo-valsartán frente a enalapril sugieren un futuro cambio en las opciones de tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Palabras claves: síndrome cardiorenal, ISGLT2, empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina, sacubitrilo-valsartán

ABSTRACT

Introduction: Cardiorenal syndrome is a pathophysiological disorder of the heart and kidneys. Despite the existence of a wide variety of treatments such as diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) or angiotensin II receptor antagonists (ARA II), there are patients whose cardiorenal benefits have been increased by associating an inhibitor sodium-glucose cotransporter type 2 (ISGLT2) or by substituting ACE inhibitors for sacubitril-valsartan.

Objective: To determine whether ISGLT2 and sacubitril-valsartan are more effective as a treatment for cardiorenal syndrome than conventional therapies.

Material and methods: A systematic review on ISGLT2 and sacubitril-valsartan was carried out by consulting the Pubmed, Google Scholar, and ClinicalTrials databases. Through combinations of several keywords, from an initial search of 3013 results, 8 trials were finally selected.

Results: In this work, 8 trials have been analyzed in depth, 5 for the ISGLT2 group and 3 for sacubitril-valsartan. It has been observed that ISGLT2 have greater benefits than placebo, especially at the renal and cardiovascular level. It is also noteworthy that sacubitril-valsartan is more effective than enalapril at a cardiovascular level, despite its greater risk of angioedema and hypotension.

Conclusions: Empagliflozin and dapagliflozin should be considered as new drugs of choice in patients with heart failure, and their use as a treatment for cardiorenal syndrome should be emphasized. The results of sacubitril-valsartan versus enalapril suggest a future shift in heart failure treatment options.

Keywords: cardiorenal syndrome, ISGLT2, empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin, sacubitril-valsartan

ÍNDICE DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	12
1.1. DEFINICIÓN	12
1.2. FISIOPATOLOGÍA	12
1.3. TIPOS	12
1.3.1. TIPO 1.....	12
1.3.2. TIPO 2.....	13
1.3.3. TIPO 3.....	13
1.3.4. TIPO 4.....	13
1.3.5. TIPO 5.....	14
1.4. DIAGNÓSTICO	14
1.5. TRATAMIENTO ACTUAL	15
1.5.1. DIURÉTICOS.....	15
1.5.1.1. MECANISMO DE ACCIÓN	15
1.5.1.2. INDICACIONES.....	16
1.5.1.3. CONTRAINDICACIONES	17
1.5.1.4. EFECTOS SECUNDARIOS.....	17
1.5.2. IECAS/ARA II.....	18
1.5.2.1. IECAS	19
1.5.2.1.1 MECANISMO DE ACCIÓN	19
1.5.2.1.2 INDICACIONES.....	19
1.5.2.1.3 CONTRAINDICACIONES.....	20
1.5.2.1.4 EFECTOS SECUNDARIOS	20
1.5.2.2. ARA II.....	21
1.5.2.2.1 MECANISMO DE ACCIÓN	21
1.5.2.2.2 INDICACIONES.....	21
1.5.2.2.3 CONTRAINDICACIONES.....	22
1.5.2.2.4 EFECTOS SECUNDARIOS	22
1.5.3. ULTRAFILTRACIÓN.....	22
1.5.4. DIÁLISIS PERITONEAL.....	23
1.5.5. INOTRÓPICOS Y VASODILATADORES	23
1.5.6. MARCAPASOS.....	23

1.5.7. OTROS.....	24
1.6. NUEVAS TERAPIAS	24
1.6.1. ISGLT2	24
1.6.1.1. EPIDEMIOLOGÍA.....	24
1.6.1.2. MECANISMO DE ACCIÓN	25
1.6.1.3. TIPOS.....	26
1.6.1.4. INDICACIONES.....	28
1.6.1.5. CONTRAINDICACIONES	28
1.6.1.6. EFECTOS SECUNDARIOS	29
1.6.1.7. BENEFICIOS QUE TIENE EN EL SÍNDROME CARDIORRENAL.....	29
1.6.2. SACUBITRILO/VALSARTÁN	30
1.6.2.1. EPIDEMIOLOGÍA.....	30
1.6.2.2. MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTOS EN EL ORGANISMO	30
1.6.2.3. INDICACIONES.....	33
1.6.2.4. CONTRAINDICACIONES	33
1.6.2.5. EFECTOS SECUNDARIOS.....	34
1.6.2.6. BENEFICIOS QUE TIENE EN EL SÍNDROME CARDIORRENAL.....	34
2. JUSTIFICACIÓN	35
3. HIPÓTESIS	36
4. OBJETIVOS.....	36
5. MATERIAL Y MÉTODOS	37
6. RESULTADOS.....	42
6.1. ISGLT2.....	42
6.1.1. EMPAGLIFLOZINA (EMPEROR).....	42
6.1.2. EMPAGLIFLOZINA (EMPA KIDNEY)	44
6.1.3 DAPAGLIFLOZINA (DAPA HF).....	46
6.1.4. DAPAGLIFLOZINA (DAPA CDK)	49
6.1.5. CANAGLIFLOZINA	52
6.2. SACUBITRILO-VALSARTÁN	55
6.2.1. SACUBITRILO-VALSARTÁN VS IECA.....	55
6.2.1.1. ENSAYO PARADIGM HF	55

6.2.1.2. ENSAYO PARADISE HF	60
6.2.2. SACUBITRILLO-VALSARTÁN VS ARA II	63
7. DISCUSIÓN.....	67
8. CONCLUSIONES	74
9. BIBLIOGRAFÍA	75

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Tipos de síndrome cardiorenal.....	14
- Figura 2. Esquema del transporte de iones en la rama ascendente gruesa de henle...	16
- Figura 3. Efectos secundarios de los diuréticos.....	18
- Figura 4. Marcapasos cardíaco.....	24
- Figura 5. Estructura de la florizina y de los inhibidores de SGLT-2 actuales.....	27
- Figura 6. Efectos del sacubitrilo-valsartán que mejoran el remodelado ventricular..	31
- Figura 7. Efectos hemodinámicos del sacubitrilo – valsartán.....	32
- Figura 8. Diagrama de flujo PRISMA 2020.....	40
- Figura 9. Resultados primarios y secundarios de dapagliflozina frente a placebo obtenidos del ensayo DAPA-CDK.....	50
- Figura 10. Efectos de la canagliflozina a nivel cardiovascular, renal, y de muerte en el ensayo CANVAS.....	53
- Figura 11. Muerte por causas cardiovasculares de LCZ696 frente a enalapril.....	57
- Figura 12. Hospitalizaciones por IC de LCZ696 frente a enalapril.....	58

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Resultados cardiovasculares primarios y secundarios de empagliflozina versus placebo obtenidos del ensayo EMPEROR.....	42
- Tabla 2. Efectos adversos de empagliflozina versus placebo obtenidos del ensayo EMPEROR.....	43
- Tabla 3. Resultados primarios y secundarios de empagliflozina frente a placebo obtenidos del ensayo EMPA-KIDNEY.....	44
- Tabla 4. Efectos adversos de empagliflozina versus placebo obtenidos del ensayo EMPA-KIDNEY.....	45
- Tabla 5. Resultados cardiovasculares primarios y secundarios de dapagliflozina frente a placebo obtenidos del ensayo DAPA HF.....	46
- Tabla 6. Efectos adversos de dapagliflozina frente a placebo obtenidos del ensayo DAPA HF.....	47
- Tabla 7. Tabla comparativa de los ensayos EMPEROR, EMPAKIDNEY y DAPA HF.....	48
- Tabla 8. Resultados cardiovasculares primarios y secundarios de dapagliflozina frente a placebo obtenidos del ensayo DAPA-CDK.....	49
- Tabla 9. Efectos adversos de dapagliflozina frente a placebo obtenidos del ensayo DAPA-CDK.....	51
- Tabla 10. Efectos de la canagliflozina a nivel cardiovascular, renal, y de muerte en el ensayo CANVAS.	52
- Tabla 11. Efectos adversos de canagliflozina frente a placebo obtenidos del ensayo CANVAS.	54
- Tabla 12. Resultados cardiovasculares primarios y secundarios de sacubitrilo-valsartán versus enalapril obtenidos del ensayo PARADIGM HF.....	56
- Tabla 13. Efectos secundarios del sacubitrilo-valsartán versus enalapril en el ensayo PARADIGM-HF.....	59
- Tabla 14. Resultados cardiovasculares primarios y secundarios de sacubitrilo-valsartán frente a ramipril obtenidos del ensayo PARADISE HF.....	60

- Tabla 15. Efectos adversos de sacubitrilo-valsartán frente a ramipril obtenidos del ensayo PARADISE HF.....62
- Tabla 16. Resultados cardiovasculares primarios y secundarios de sacubitrilo-valsartán frente a valsartán obtenidos del ensayo PARAGON HF.....63
- Tabla 17. Efectos adversos de sacubitrilo-valsartán frente a valsartán obtenidos del ensayo PARAGON HF.....65
- Tabla 18. Tabla comparativa de los ensayos EMPEROR, EMPAKIDNEY y DAPA HF.....66

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

- ARA II: bloqueadores de los receptores de angiotensina 2
- cGMP: monofosfato de guanosa cíclico
- CRRT: remplazo renal continuo
- DM2: diabetes mellitus tipo 2
- ECA: enzima convertidora de angiotensina
- EE. UU.: Estados Unidos
- ERC: enfermedad renal crónica
- ESC: Sociedad Europea de Cardiología
- FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos
- FE: fracción de eyección
- FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
- GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1
- HFREF: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida
- IC: insuficiencia cardiaca
- IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
- ISGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2
- KCCQ: cuestionario de cardiomiopatía de Kansas City
- PA: presión arterial
- PN: péptidos natriuréticos
- SCR: síndrome cardiorenal
- SCUF: ultrafiltración continua lenta
- SGLT1: cotransportador sodio-glucosa tipo 1
- SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2
- SNS: sistema nervioso simpático
- SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona
- S-V: sacubitrilo-valsartán
- TA: tensión arterial
- TFG: tasa de filtración glomerular
- VI: ventrículo izquierdo

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN

El síndrome cardiorenal es un trastorno fisiopatológico del corazón y los riñones, en el que la disfunción aguda o crónica de un órgano puede inducir la enfermedad del otro. Aparece como consecuencia de una serie de mecanismos de retroalimentación que provocan daño en los dos órganos y suele presentar resultados clínicos indeseados. (1,2)

1.2. FISIOPATOLOGÍA

Nos encontramos ante una patología bastante compleja, en la cual múltiples mecanismos (inflamatorios, hormonales, hemodinámicos...) de nuestro organismo sufren alteraciones hasta que dan lugar a lo que conocemos como SCR (síndrome cardiorenal). (2)

El corazón es el órgano encargado de bombear la sangre hacia todos los tejidos corporales. Sin embargo, en esta patología, es incapaz de eyectar toda la sangre que debería, esto se traduce en una hipoperfusión renal. Ante esta situación, como mecanismo compensador, la arteria aferente activa al sistema nervioso simpático, al sistema renina angiotensina aldosterona y la secreción de arginina vasopresina, que hacen que se conserve más líquido en el cuerpo, aumente la precarga y empeore así el problema cardíaco. (3)

1.3. TIPOS

1.3.1. TIPO 1

El SCR tipo 1, también conocido como síndrome cardiorenal, consiste en un empeoramiento de la disfunción cardíaca, que es lo que provoca una lesión renal aguda. Suele ser a consecuencia de un problema cardíaco agudo, como por ejemplo la insuficiencia cardíaca, que se complica a insuficiencia renal aguda en gran cantidad de ocasiones. (4)

1.3.2. TIPO 2

En cuanto al SCR tipo 2, resulta a veces difícil distinguirlo del tipo 4. Sin embargo, es justamente lo contrario. Se considera aquel, que produce una disfunción renal a partir de una enfermedad cardíaca de base. (5)

1.3.3. TIPO 3

El SCR tipo 3 o síndrome renocardiaco agudo, se define como la presencia de una lesión renal aguda que desencadena la aparición de una lesión cardíaca aguda. Ciertas causas predisponen a que el daño renal agudo vire a un SCR tipo 3, por ejemplo: pielonefritis aguda, lesión renal aguda inducida por fármacos/contraste, glomerulonefritis postinflamatoria, entre otras. (4)

1.3.4. TIPO 4

El síndrome renocardiaco crónico o SCR tipo 4, supone que, anomalías crónicas renales den lugar a patología cardíaca(6)Es un desbalance bastante común, causado en la mayoría de las ocasiones por: diabetes, hipertensión, aterosclerosis acelerada... (5)

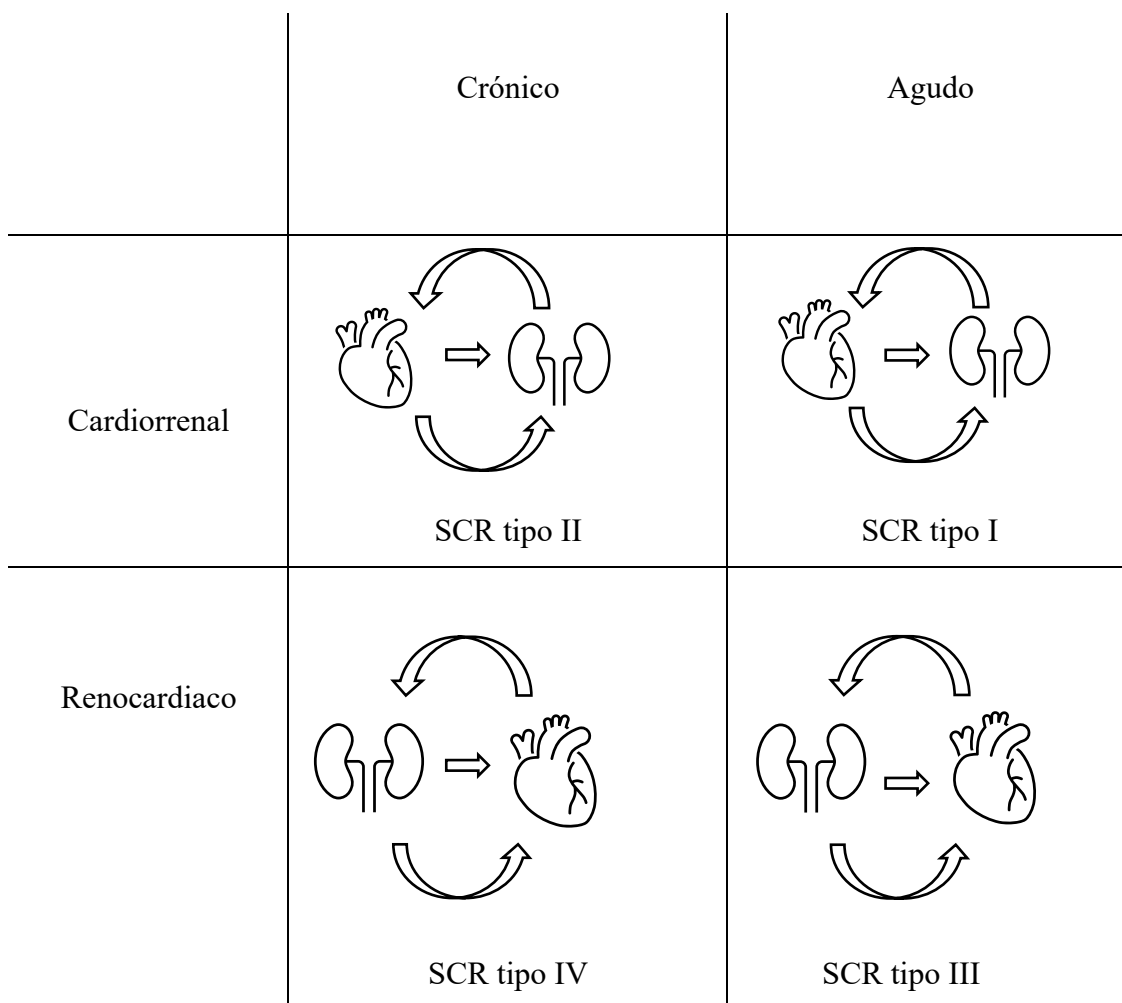


Figura 1. Tipos de síndrome cardiorrenal. Elaboración propia a partir de (7)

En la figura 1 se muestran los cuatro tipos de síndrome cardiorrenal.

1.3.5. TIPO 5

El último tipo se correspondería con el SCR tipo 5 o síndrome cardiorrenal secundario. Es así, ya que tanto la lesión cardíaca como renal, se deben a un proceso sistémico subyacente. Una de las causas principales suele ser la sepsis. (6)

1.4. DIAGNÓSTICO

La ecografía es una de las mejores técnicas empleadas para diagnosticar este síndrome, ya que es capaz de mostrarnos disfunción tanto morfológica como funcional de ambos órganos. (8)

Por otra parte, también resultan de gran utilidad diagnóstica las clasificaciones de RIFLE (riesgo, lesión, insuficiencia, pérdida y enfermedad terminal) y AKIN. Para valorar al paciente, la escala RIFLE mide creatinina, filtrado glomerular y diuresis. Por otro lado, la AKIN solo valora creatinina y diuresis, eliminando de su valoración el filtrado glomerular. (9)

También existen algunos biomarcadores útiles para detectar lesión renal son: creatinina, nitrógeno ureico en sangre, cistatina C, SDMA y la proteinuria. (10) Aunque, hoy en día, la prueba de elección para evaluar la función renal sigue siendo la tasa de filtrado glomerular. (11)

En lo referente a la lesión cardíaca, podríamos usar los siguientes marcadores moleculares: troponinas, péptido natriurético, sST2 y indoxil sulfato. (12)

1.5. TRATAMIENTO ACTUAL

1.5.1. DIURÉTICOS

El signo principal que tratar en el SCR es disminuir la congestión, para esto, el tratamiento de elección son los diuréticos de asa, pudiendo como segunda opción emplear tiazidas o metolazona. (13)

1.5.1.1. MECANISMO DE ACCIÓN

En la rama ascendente gruesa del asa de Henle encontramos el conocido sistema de transporte Na-K-2Cl, esquematizado en la Figura 2. Dicho mecanismo consiste en una

bomba que transporta dos cloruros en contra de gradiente desde la luz a la célula, siendo para ello necesarios un sodio y un potasio. (14)

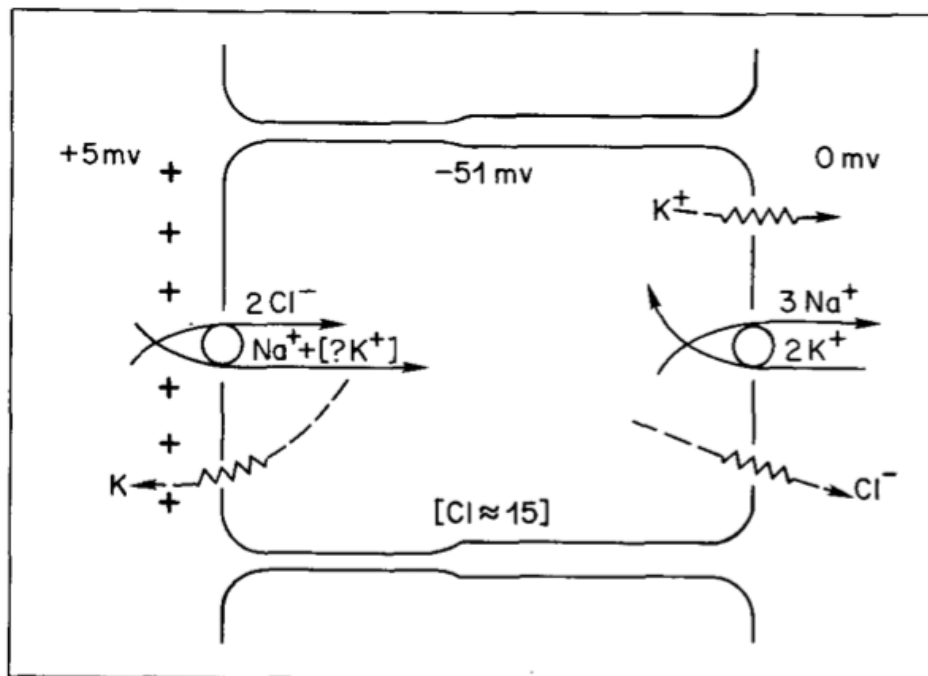


Figura 2. Esquema del transporte de iones en la rama ascendente gruesa de henle.(14)

Los diuréticos de asa son fármacos natriuréticos que se encargan de inhibir este sistema de transporte Na-K-2Cl. De esta manera impiden la reabsorción de NaCl y por tanto aumentan su excreción. Se proponen dos teorías: la inhibición de una bomba Cl o de la sodio-potasio ATPasa. (15,16)

1.5.1.2. INDICACIONES

Los diuréticos tienen un papel importante para reducir el edema y la hipertensión, por tanto, sus indicaciones principales son patologías donde estén presentes estos signos, como son: insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis hepática, ascitis y enfermedad renal (entre ella el síndrome nefrótico). En el caso de la insuficiencia cardiaca congestiva, los diuréticos de asa son el tratamiento de primera línea, sin embargo, en sobrecargas severas que no responden al tratamiento, debemos añadirles a estos un tiazídico para superar la

resistencia. Sin embargo, en la cirrosis/ascitis se consideran de tercera línea cuando falla como primera opción la espironolactona y como segunda opción la espironolactona + tiazídicos. (14,17)

1.5.1.3. CONTRAINDICACIONES

La primera y evidente restricción, es en pacientes que son alérgicos a sulfonamidas o sulfonilureas, ya que los diuréticos de asa pertenecen a estos dos grupos. Tampoco deben usarse para el tratamiento de pacientes con oliguria, azotemia, hiponatremia grave, hipopotasemia u hipotensión. También tienen que ser evitados el día de una cirugía por si el paciente llegase a tener una gran depleción de líquidos.

Pese a no ser contraindicaciones, hay ciertas situaciones donde debe tenerse especial cuidado y adaptar bien las dosis individualizadamente, según el estado hepático/renal del paciente, para reducir el riesgo de insuficiencia renal, deshidratación y para prevenir recurrencias en cuanto a sobrecarga de volumen. (18)

1.5.1.4. EFECTOS SECUNDARIOS

Podemos dividir los efectos adversos de los diuréticos en dos grupos: los comunes y los aislados de los diuréticos de asa, que como ya hemos comentado, son el grupo más empleado en el síndrome cardiorenal.

Por un lado, comparten la hiperuricemia y la hipopotasemia con las tiazidas. Este último efecto aún se acentúa más si los usamos conjuntamente, por lo que se debe estar muy alerta debido a su riesgo de arritmias cardíacas y muerte. Por otro lado, aumentan los efectos secundarios gastrointestinales cuando se usan a la vez espironolactona y furosemida.

En lo referente a los diuréticos de asa, se conocen como efectos colaterales: nefritis intersticial, alcalosis metabólica, reacciones cutáneas y ototoxicidad (especialmente a dosis altas). (17,19)

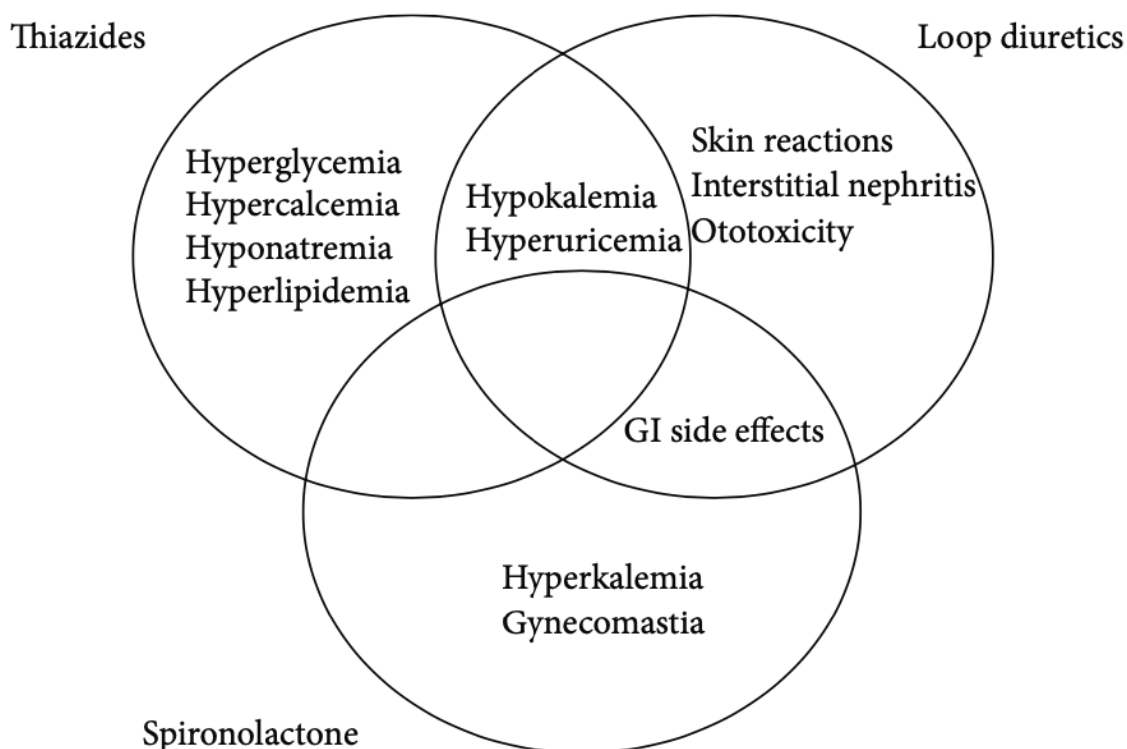


Figura 3. Efectos secundarios de los diuréticos. (17)

En la figura 3 se muestran algunos de los efectos secundarios diuréticos. A la izquierda se muestran los referentes a las tiazidas, a la derecha los pertenecientes a los diuréticos de asa y en la parte inferior los típicos de la espironolactona.

1.5.2. IECAS/ARA II

A pesar de ser causantes de una reducción temprana de la función renal y numerosos inconvenientes más, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los inhibidores de los receptores de angiotensina II, han demostrado ser eficaces a largo plazo. Estos fármacos, mejoran la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardiaca y previenen la aparición de disfunción renal. No obstante, hay que tener especial cuidado con ellos, ya que sobredosificar/infradosificar o un plan de tratamiento erróneo pueden provocar un aumento del potasio o de la creatinina. (12)

1.5.2.1. IECAS

1.5.2.1.1 MECANISMO DE ACCIÓN

Los IECA (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina) son fármacos encargados de regular la presión arterial, lo hacen mediante la supresión de una de las partes del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En primer lugar, la renina cataliza la transformación de angiotensinógeno a angiotensina I, y en el siguiente paso, esta angiotensina I es catalizada por la ECA (enzima convertidora de angiotensina) dando así angiotensina II. Es en este último nivel donde los IECA llevan a cabo su función, y lo hacen de manera competitiva.

Como funciones secundarias, también se encargan de inhibir la degradación de bradicinina, aumentando así la concentración de esta sustancia que es vasodilatadora, que a su vez activa la síntesis de prostaglandinas, incrementando aún más la vasodilatación.

Los múltiples efectos que poseen podrían explicar las ventajas de los IECA frente al resto de hipotensores, entre ellas:

- No producen taquicardia
- No afectan al metabolismo de lípidos, ácido úrico e hidratos de carbono
- Mas efectivos que otros vasodilatadores (20)

1.5.2.1.2 INDICACIONES

Las principales indicaciones son la insuficiencia cardiaca congestiva y la hipertensión. Si bien es cierto que también están siendo usados en infartos agudo de miocardio y en insuficiencia renal crónica.

La inhibición de la síntesis de angiotensina II, la estimulación de la bradicinina y la secreción de prostaglandinas, son responsables de la acción hipotensora de los IECAs. Son fármacos de primera elección en el tratamiento de la hipertensión, en todos sus grados de

gravedad, aunque es cierto, que en la práctica clínica observamos que solo los pacientes con hipertensión leve o moderada responden a ellos. Si a la hipertensión le sumamos diabetes, hiperlipidemia, gota o asma, aún están más recomendados debido a que dan mejores resultados globales.

En el caso de la insuficiencia cardiaca congestiva, su efecto neurohumoral y su efecto vasodilatador son encargados de mejorar signos y síntomas, además, aumentan la supervivencia en la IC leve y en la grave al añadirles un diurético.

A día de hoy, desconocemos si debemos pautar IECA a todos los infartos de miocardio o solo a los pacientes que tengan un alto riesgo, lo que sí que es cierto es que estos fármacos tienen efectos beneficiosos a nivel cardiaco, reduciendo precarga y poscarga del ventrículo izquierdo e inhibiendo a la angiotensina II en lo que respecta al miocardio.

Finalmente, los IECAs son los fármacos hipotensores más eficaces en la nefropatía diabética, retrasando el deterioro de la función renal que estos pacientes puedan poseer, esto lo llevan a cabo reduciendo la presión capilar glomerular (al estar inhibida la angiotensina II no hay vasoconstricción) y por debido a su función hipotensora en sí. (20)

1.5.2.1.3 CONTRAINDICACIONES

Son contraindicaciones absolutas del tratamiento con IECAS: la estenosis renal bilateral, reacciones de hipersensibilidad, gestación y antecedentes de angioedema. Como contraindicaciones relativas, observamos: la obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo, insuficiencia renal moderada (creatinina >3 mg/dl en suero), hipotensión e hiperpotasemia leve ($K^+ \leq 6$ mmol/l). (21)

1.5.2.1.4 EFECTOS SECUNDARIOS

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden causar hipotensión (por normal general transitoria), cuya gravedad depende de la dosis. También son responsables de una reacción de hipersensibilidad que se conoce como angioedema, y que tiene su mayor pico de incidencia durante el primer mes de tratamiento. Uno de sus efectos adversos más comúnmente conocido es la tos seca y persistente que desencadenan, que suele ser más frecuente en mujeres y en poblaciones asiáticas. En condiciones especiales también puede ser causante de hiperpotasemia, pero cierto es, que es rara su aparición en pacientes con un buen funcionamiento renal. Es destacable añadir, que, si los IECAS tienen un grupo de unión a sulfhidrilo, se asocian en mayor medida con: neutropenia, alteraciones del gusto, erupciones cutáneas (maculopapular pruriginosa) y síndrome nefrótico. (20,22)

1.5.2.2. ARA II

1.5.2.2.1 MECANISMO DE ACCIÓN

Los antagonistas de los receptores de angiotensina II, bloquean selectiva y específicamente a los receptores de angiotensina 1, impidiendo así que la angiotensina II lleve a cabo su efecto. El bloqueo ARA II (bloqueadores de los receptores de angiotensina 2) suele ser no competitivo e irreversible, no revertiendo ni con concentraciones elevadas de angiotensina II, en cambio, a dosis clínicas, los fármacos actúan como antagonistas competitivos reversibles. En contraposición a los IECA, los ARA II, no inhiben la degradación de sustancia P ni de bradicinina, evitando así que se acumulen y los efectos secundarios derivados de ello. (23)

1.5.2.2.2 INDICACIONES

La indicación principal de los ARA II es la hipertensión arterial. Como todo hipotensor, son capaces de disminuir la hipertrofia ventricular izquierda, y por tanto se usan para ello. La última de sus aplicaciones a nivel cardiovascular es la insuficiencia cardíaca, aunque suele combinarse para ello, con diuréticos o digitálicos. Su implicación en el infarto agudo de miocardio está aún en estudio.

De la misma manera que los IECA, se trata de fármacos útiles en la nefropatía diabética y cuyo uso está estandarizado. (23)

1.5.2.2.3 CONTRAINDICACIONES

Las contraindicaciones son bastante parecidas a las de los IECA: embarazo y lactancia, estenosis bilateral de las arterias renales o unilateral ante un paciente monorreno e historia de angioedema idiopático. Otras situaciones que debemos tener en cuenta, a pesar de no ser contraindicaciones absolutas son: hipotensión, ancianos con insuficiencia cardíaca o renal y pacientes con enfermedad aterosclerótica. (23)

1.5.2.2.4 EFECTOS SECUNDARIOS

Como efectos adversos propios, producen: cefalea, astenia y mareo. Comunes a los IECA, presentan: alteraciones en el gusto, neutropenia, hipercalcemia, alteraciones renales y angioedema. (23)

1.5.3. ULTRAFILTRACIÓN

La finalidad de ultrafiltrar es la misma que la de los diuréticos, intentar reducir la congestión. Sin embargo, a pesar de obtener los mismos resultados en lo que a pérdida de peso se refiere, esto último aumenta considerablemente la creatinina sérica. De manera que, la única indicación de la ultrafiltración en el SCR es en pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca y con fracción de eyección conservada, cuya condición provoca en ocasiones una resistencia a los diuréticos. (13)

Tenemos varias opciones de ultrafiltración de manera extracorpórea: ultrafiltración continua lenta (SCUF), ultrafiltración aislada por diálisis y el remplazo renal continuo (CRRT; en especial la terapia de hemofiltración veno-venosa continua o CVVH). La terapia SCUF se usa de manera continua con una tasa de flujo de sangre entre 50 y 100 ml/min y

puede llegar a ultrafiltrar entre 100 y 300 ml/min para conseguir el control del volumen. Tanto SCUF como la ultrafiltración aislada no se usan en pacientes que necesitan depuración de solutos, ya que estas técnicas solo sirven para fluidos, a diferencia de CVVH, que principalmente a costa del sodio, es capaz de lograr unos niveles de líquido y electrolitos normales. (24)

1.5.4. DIÁLISIS PERITONEAL

Se considera una de las pocas opciones de tratamiento para pacientes con SCR crónico, ya que además de su beneficio fisiopatológico, se ha demostrado en repetidos ensayos clínicos su eficacia y seguridad. Además, es manifiesta la posibilidad de poder usar esta terapia en el SCR agudo, lo que amplía las posibilidades de tratamiento disponibles. Esta técnica ofrece ultrafiltración intracorpórea y extracción de sodio en pacientes con sobrecarga de volumen, asimismo corrige las consecuencias metabólicas de la función renal disminuida.(25)

1.5.5. INOTRÓPICOS Y VASODILATADORES

Los inotrópicos son fármacos que aumentan la contractibilidad cardiaca y los vasodilatadores son los encargados de aumentar el diámetro de las arterias. Ambos consiguen que la sangre llegue en mayor proporción a los tejidos. Al mejorar el gasto cardiaco, han demostrado ser eficaces como tratamiento del síndrome cardiorenal tipo 1. (26)

1.5.6. MARCAPASOS

La terapia de resincronización cardiaca es una técnica que consiste en la colocación de un marcapasos que mejora la contracción del ventrículo y disminuye la posibilidad de sufrir insuficiencia mitral. Este procedimiento mejora la perfusión renal y la congestión venosa, por tanto, es uno de los pilares de tratamiento que se usan para el síndrome cardiorenal. (12)

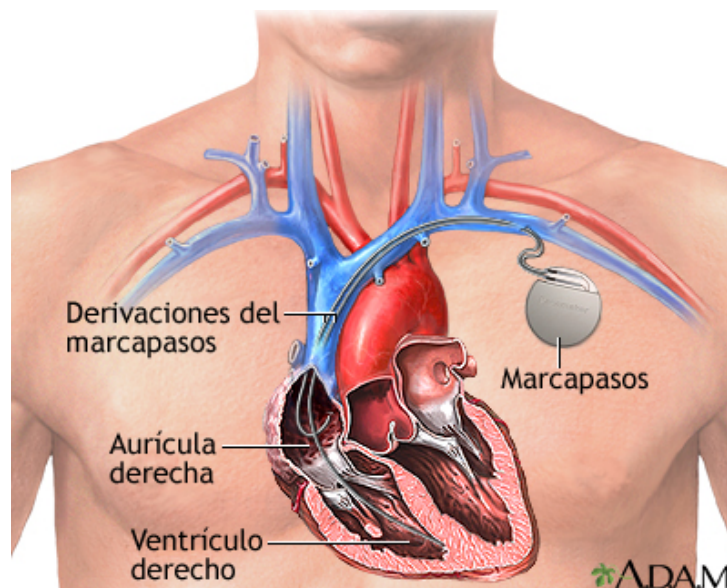


Figura 4. Marcapasos cardíaco. (27)

En la figura 4 se muestra un ejemplo de colocación de marcapasos.

1.5.7. OTROS

Finalmente, también se incluyen como parte del tratamiento los betabloqueantes y antagonistas mineralcorticoides. Ambos dos, prolongan la supervivencia, y reducen los eventos cardiovasculares en pacientes con insuficiencia cardiaca.(3,12)

1.6. NUEVAS TERAPIAS

1.6.1. ISGLT2

1.6.1.1. EPIDEMIOLOGÍA

El primer ISGLT2 (Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2) fue un b-Dglucósido llamado florizina, que actuaba como inhibidor natural no selectivo de los canales. Sus primeras aplicaciones fueron para tratar fiebre e infecciones. Su descubrimiento inicial en corteza de manzano data del 1835, sin embargo, no fue hasta 50 años después,

cuando descubrieron que este fármaco a dosis altas reducía los niveles de glucosa a expensas de su expulsión por la orina. Por tanto, fue a principios del 1970, cuando se evidenció el mecanismo de acción que la florizina empleaba a nivel renal. (28)

Fue tal su importancia, que incluso da nombre a estos fármacos, que se conocen como glifozinas. (29)

A pesar de ello, fueron muchos los motivos por los que no caló como antidiabético. Principalmente por su mayor potencia para SGLT1 (cotransportador sodio-glucosa tipo 1), seguido de su escasa selectividad por los SGLT2 (cotransportador sodio-glucosa tipo 2), su rápida degradación, una absorción intestinal mínima, y diversos efectos secundarios como la diarrea. (28)

Para conseguir solventar las limitaciones que presentaba la florizina, se desarrollaron los análogos de O-glucósido, que tenían más selectividad por SGLT-2 que por SGLT-1, no obstante, tampoco tuvieron mucho éxito. La necesidad imperante de solucionar dicha situación llevó a los investigadores a desarrollar la dapagliflozina, que surgió en 2008, y se trata de un derivado de la florizina perteneciente al grupo de inhibidores de los C-glucósido. Más tarde se unieron a este descubrimiento otros fármacos del mismo grupo: la canagliflozina y la empagliflozina, siendo esta última 2700 veces mayor en selectividad para SGLT-2 que para SGLT-1.(29)

Actualmente los fármacos empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina y ertugliflozina están siendo usados tanto en EE. UU (Estados Unidos) como en la Unión Europea para ensayos con implicaciones cardiovasculares. Por otra parte, tofogliflozin, ipragliflozin y luseogliflozin están siendo empleados en Japón y remogliflozin en la India. (29)

1.6.1.2. MECANISMO DE ACCIÓN

La nefrona es la unidad anatómica y funcional básica del riñón y es la encargada de filtrar la sangre. Presenta dos partes esenciales, un glomérulo y un sistema de túbulos que según avanzan van adoptando diferentes denominaciones. El túbulo contorneado proximal es la primera porción que encontramos tras el glomérulo, y es ahí, en los segmentos 1 y 2 del túbulo, donde se encuentra el cotransportador sodio-glucosa tipo 2. (30)

El SGLT2 tiene una gran capacidad de transportar glucosa y en situación de normalidad absorbe el 90% de la glucosa filtrada a través el glomérulo. Los inhibidores de dicho transportador o ISGLT2, inhiben de forma reversible y selectiva al cotransportador, aumentando la excreción de glucosa. (30)

1.6.1.3. TIPOS

Dapagliflozina

La dapagliflozina se ha asociado con disminuciones de la presión arterial, del peso y de la tasa de filtración glomerular, por tanto, además de sus efectos beneficiosos sobre la glucemia, es válida en otras patologías.

Este ISGLT2 no suele interaccionar con otros antidiabéticos ni con medicamentos cardiovasculares, por lo que es bastante seguro. Además, en contra de su metabolito, no se elimina por excreción renal, lo que ayuda a disminuir la afectación renal. En contraposición a esto, en pacientes con daño renal, se ha observado una menor disminución de la hemoglobina glucosilada y por tanto menor eficacia.

Canagliflozina

Canagliflozina, al igual que dapagliflozina, no posee interacciones farmacológicas importantes, por lo que sigue siendo un fármaco bastante seguro. Además, otro de los efectos en común que tiene, es que es capaz de disminuir la presión arterial.

Destaca frente a los demás de su categoría porque además de actuar frente a SGLT2, también es inhibidor del SGLT1, provocando una disminución de la glucosa posprandial y de la insulina, al retardar la absorción intestinal de glucosa. Esto podría ayudar en el mejor control de las excursiones de glucosa posprandiales en pacientes diabéticos.

Empagliflozina

En el caso de la empagliflozina, se siguen sin observar interacciones farmacológicas, o si las hay, son moderadas. Al igual que el resto, tienen capacidad para disminuir la presión arterial, aunque en este caso el descenso es mayor en el caso de la presión sistólica que en la diastólica. (31)

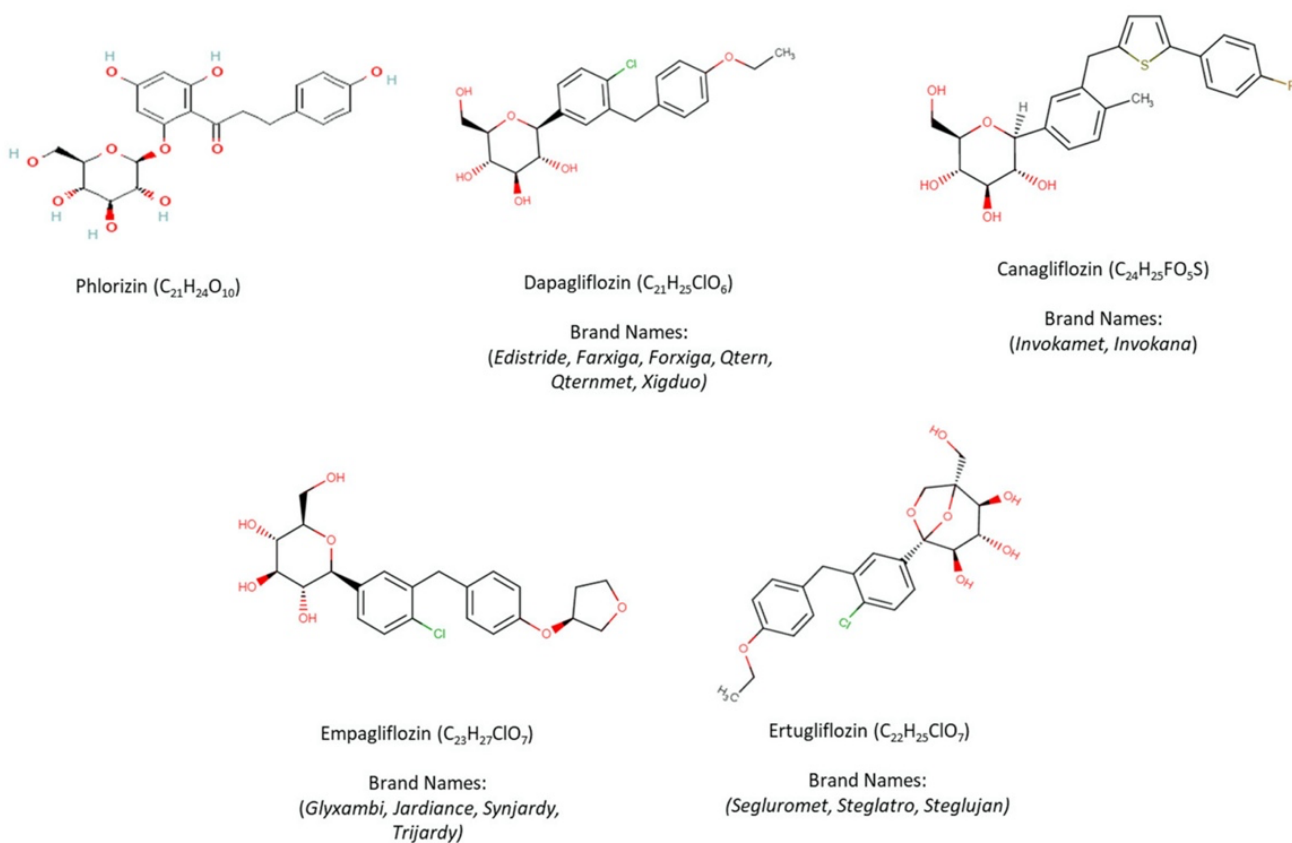


Figura 5. Estructura de la florizina y de los inhibidores de SGLT-2 actuales. (28)

En la figura 5 se muestra la estructura química del primer ISGLT2, la florizina, y de dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y ertugliflozina, inhibidores de SGLT-2 actuales.

1.6.1.4. INDICACIONES

Según las guías ESC (Sociedad Europea de Cardiología), hoy en día, las dos indicaciones más comunes de los ISGLT2 son: la diabetes y la HFrEF (insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida). (32) Este segundo uso es debido a que, están demostrando ser cada vez más eficaces ante enfermedad cardíaca o renal, independientemente de si el paciente es o no diabético. (33)

La principal indicación de estos fármacos es como antidiabéticos, sobre todo, en pacientes con un alto riesgo cardiovascular. Los ISGLT2 pueden ser usados en monoterapia como primera opción si no se tolera la metformina, asociados a esta como segunda opción o incluso en triple terapia. Además, se usan en pacientes mayores de 18 años con DM tipo 2, que poseen insuficiencia cardiaca, renal o aterosclerosis, como ayudantes junto a la dieta y ejercicio físico (30).

A nivel cardiovascular, se recomiendan los ISGLT2, concretamente empagliflozina o dapagliflozina, en personas con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida, ya que su uso reduce el riesgo de hospitalización y muerte. (32)

Por otra parte, y debido a sus ya estudiados efectos nefroprotectores, pueden llegar a representar una importante herramienta en el tratamiento de la nefropatía diabética, aunque actualmente, aun no es una indicación plenamente establecida (34). Lo mismo ocurre con la enfermedad del hígado graso no alcohólico, cuyos resultados con los ISGLT2 resultan prometedores, pero no llega a ser considerada actualmente una indicación.(29)

1.6.1.5. CONTRAINDICACIONES

- No debe usarse en diabetes mellitus tipo 1
 - No si filtrado glomerular < 45 ml/min
 - No en embarazo o lactancia
 - En el caso de la empagliflozina, no dar en >85 años
 - Vigilar si damos ISGLT2 junto a diuréticos de asa
 - Especial atención en amputaciones de <12 meses de duración o úlceras con <6 meses.
- (35)

1.6.1.6. EFECTOS SECUNDARIOS

En general, los ISGLT2 son fármacos bastante seguros, pero como todos, poseen ciertos efectos secundarios. En primer lugar y como en cualquier antidiabético, existe cierto riesgo de producir hipoglucemias, más aún, si son combinadas con sulfonilureas o insulina.

Las infecciones del tracto urinario y genitales son otro de los impactos negativos que poseen, siendo más prevalentes las segundas. Por otra parte, la cetoacidosis diabética es uno de los efectos secundarios más temido de estos fármacos, debido a su gravedad, aunque suele asociarse en su mayoría a pacientes postquirúrgicos. También debemos ser cuidadosos en ancianos debido al peligro de deshidratación/hipotensión, a consecuencia de la depleción de volumen.

Según el estudio CANVAS, las personas que usan este medicamento tienen un riesgo aumentando de fracturas óseas y de amputaciones de miembros inferiores, aunque los datos que se poseen son bastante dispares. Otra de las posibilidades, es el desarrollo de una gangrena de Fournier, sugerida esta vez por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos), aunque no queda del todo demostrado su aumento de riesgo con respecto a los grupos placebo. Cabe destacar que, resulta importante el análisis postcomercialización de la canagliflozina debido a que los resultados de esta resultan más heterogéneos. (36)

1.6.1.7. BENEFICIOS QUE TIENE EN EL SÍNDROME CARDIORRENAL

Los estudios sobre el tema nos hacen afirmar que ISGLT2 tienen efecto protector cardiovascularmente hablando. Esto es debido a que tienen un efecto hipotensor sobre la presión arterial central, además de reducir la albuminuria. Se ha visto, que, asimismo, en diabéticos de edad avanzada, es incluso más manifiesta esta disminución en la excreción de albumina, con lo cual este grupo etario es un gran candidato para su uso. Ciertamente, que, a pesar de los beneficios anteriormente mencionados, no han demostrado mejorar los perfiles lipídicos ni la frecuencia del pulso. (37,38)

1.6.2. SACUBITRILO/VALSARTÁN

1.6.2.1. EPIDEMIOLOGÍA

LCZ696 fue el primer fármaco dual que apareció. Se trata de una sola molécula que incluye dos principios activos: sacubitrilo, que bloquea a neprilisina y valsartán, que inhibe al receptor de angiotensina II. Esta unión aumenta la biodisponibilidad del fármaco a un 40%, en comparación con su administración aislada. (39)

1.6.2.2. MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTOS EN EL ORGANISMO

El sacubitrilo- valsartán es un inhibidor dual del receptor de la angiotensina-neprilisina, que actúa paralizando por un lado el SRAA (sistema renina-angiotensina-aldosterona), a costa del bloqueo del receptor de angiotensina II, y por otro lado inhibe la enzima neprilisina, aumentando los péptidos natriuréticos. (40)

Efectos a nivel cardiaco

A su vez, es el encargado de aumentar la biodisponibilidad del óxido nítrico circulatorio, esto conlleva la activación de la proteína quinasa G y el aumento del monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). Todo esto, tiene como resultado una reducción de la apoptosis, la hipertrofia, el estrés oxidativo y además efectos antiplaquetarios y antitrombóticos. Otro de sus efectos derivado de suprimir las citocinas proinflamatorias y la

degradación de matriz extracelular, es, que reduce el tamaño de la zona infartada y la progresión de la remodelación cardiaca. Todo ello unido, disminuye los síntomas asociados a IC (insuficiencia cardiaca) y la disfunción del VI (ventrículo izquierdo). (41)

MECHANISMS OF ENHANCED VENTRICULAR REMODELING WITH THE USE OF SACUBITRIL/VALSARTAN IN HFrEF

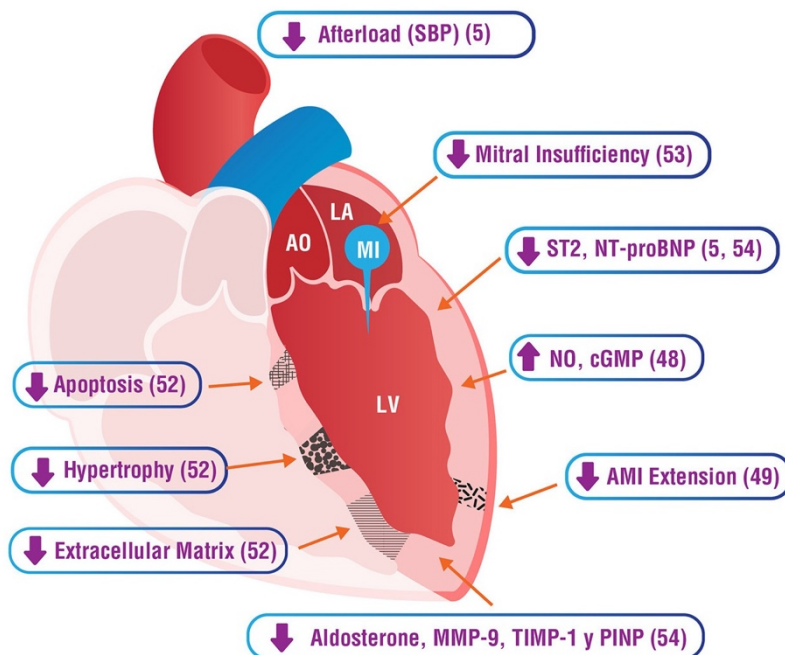


Figura 6. Efectos del sacubitrilo-valsartán que mejoran el remodelado ventricular. Ao: aorta; LV: ventrículo izquierdo; LA: aurícula izquierda; MI: insuficiencia mitral; NO: óxido nítrico; cGMP: monofosfato de guanosina cíclico; Nt-proBNP: péptido natriurético de tipo b N-terminal pro; SBP: presión sistólica; AMI: infarto agudo de miocardio. (41)

En la figura 6 se muestran los efectos del sacubitrilo-valsartán a nivel cardíaco, concretamente sus efectos en el remodelado ventricular.

Efectos a nivel renal

El aumento de péptidos natriuréticos a costa de la inhibición de la neprilisina, disminuyen la presión arterial sistémica y la presión de perfusión renal. Además, vasodilata la arteriola eferente y vasoconstruye la eferente, lo que aumenta la presión intracapilar que

hace que se filtre más, compensando así la bajada de presión de perfusión renal, y manteniendo por tanto una tasa de filtración normal. La TFG (tasa de filtración glomerular) conservada y la inhibición de la reabsorción tubular, facilitan la diuresis y la natriuresis. (41)

Efectos a nivel hemodinámico

La primera consecuencia hemodinámica que poseen es la inhibición del SNS (sistema nervioso simpático), lo que confiere una mayor protección miocárdica. A su vez, es capaz de aumentar los péptidos natriuréticos, aumentando así la natriuresis. Por último, es responsable de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), provocando vasodilatación. (41)

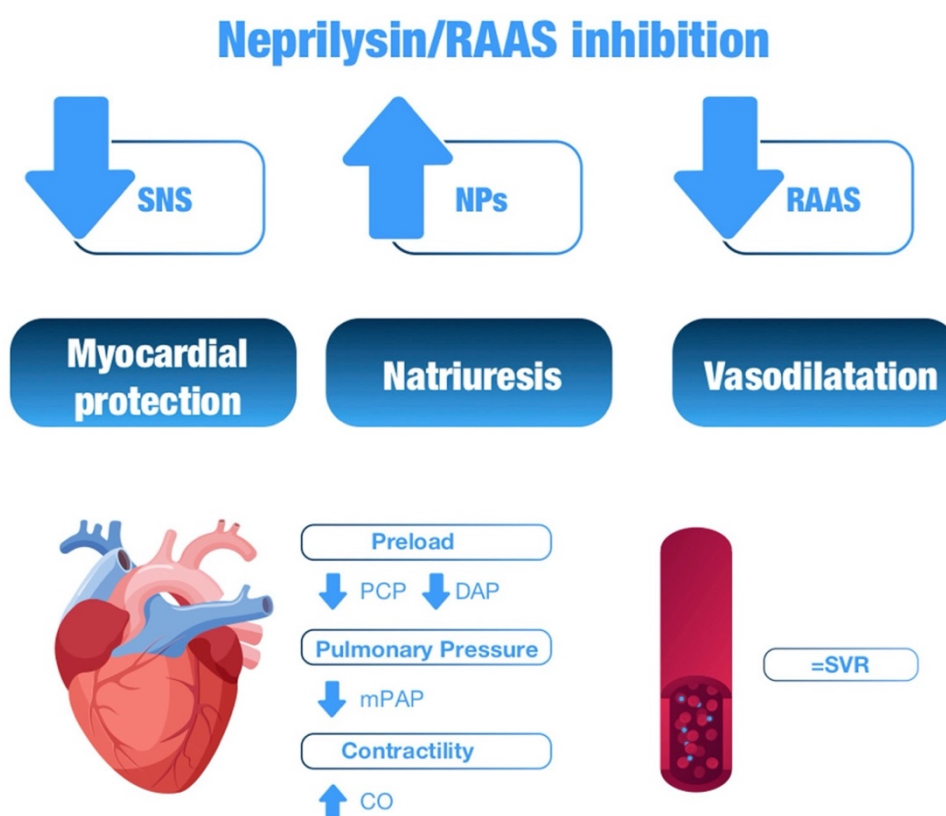


Figura 7. Efectos hemodinámicos del sacubitrilo – valsartán. (41)

En la figura 7 se muestran los efectos a nivel hemodinámico del sacubitrilo-valsartán, como son el aumento de la protección miocárdica, el aumento de la natriuresis y la vasodilatación.

Efectos a nivel metabólico

Se conoce que los pacientes con daño cardíaco, tiene una prevalencia 4 veces mayor de DM2 (diabetes mellitus tipo 2) que los sanos. Por ello, resulta interesante encontrar fármacos que actúen de manera conjunta ante este problema, los inhibidores del receptor de la angiotensina-neprilisina son buenos candidatos ya que controlan la homeostasis de la glucosa. Estos fármacos intervienen aumentando niveles plasmáticos de GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1), bradicinina, cGMP y PN (péptidos natriuréticos), que todos ellos mejoran la sensibilidad a la insulina. (41)

1.6.2.3. INDICACIONES

Ha demostrado ser eficaz en pacientes con insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, con fracción de eyección reducida, mejorando sus expectativas de vida y reduciendo las hospitalizaciones, además de disminuir sus síntomas. (40,42)

También suele usarse en la hipertensión, ya que es capaz de disminuir tanto presión sistólica como diastólica prácticamente sin efectos adversos. Este beneficio se llega a hacer incluso más notorio en la hipertensión nocturna resistente. (43)

1.6.2.4. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad
- Angioedema hereditario o idiopático o antecedentes de angioedema con IECAS/ARA II
- 2º y 3º trimestre de embarazo

- Insuficiencia hepática, colestasis y cirrosis biliar
- Que el paciente esté tomando IECAS
- Uso concomitante de medicamentos que contengan aliskireno si es diabético o tiene insuficiencia renal (44)

1.6.2.5. EFECTOS SECUNDARIOS

El primer efecto secundario de este grupo farmacológico es a nivel renal, ya que a pesar de ser de los tratamientos más nefroprotectores en su ámbito, se ha observado, en ocasiones, un aumento del cociente albumina/creatinina en orina y una mayor hipertensión. Otro de los inconvenientes que poseen estos inhibidores duales es la hiperpotasemia severa, aunque cabe destacar que no es muy frecuente. El tercer efecto adverso conocido es la hipotensión arterial, es el más frecuente y podemos intentar reducirlo ajustando la dosis de manera más paulatina en pacientes con hipotensión conocida. Finalmente, como efecto infrecuente podríamos considerar el angioedema. (41)

1.6.2.6. BENEFICIOS QUE TIENE EN EL SÍNDROME CARDIORRENAL

Con el paso de tiempo, han ido apareciendo estudios donde se demuestra la importancia en el tratamiento del síndrome cardiorenal. Se ha visto, que en un paciente con SCR tipo 4 y con insuficiencia renal crónica avanzada, resulta una terapia exitosa, ya que consigue efectos como: aumentar la FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo), mantener la PA (presión arterial) controlada, incluso estabilizar la función renal. (45)

2. JUSTIFICACIÓN

El síndrome cardiorenal es una enfermedad que en los últimos años ha aumentado su prevalencia y resistencia al tratamiento con diuréticos, a consecuencia del envejecimiento de la población y de los avances médicos.

Hasta el momento abordábamos el síndrome desde un punto de vista multidisciplinar, utilizando combinaciones de fármacos de índole cardíaca y renal. Sin embargo, recientemente han empezado a utilizarse nuevos tratamientos.

El interés de mi trabajo reside en conocer ventajas e inconvenientes de los nuevos y antiguos tratamientos, para así poder compararlos e intentar demostrar cuales son más eficaces.

Como nunca había sido realizada y ante la necesidad de mejora en el manejo del síndrome cardiorenal, se plantea esta revisión sistemática.

3. **HIPÓTESIS**

Las nuevas terapias ISGLT2 y sacubitrilo-valsartán aportan mejores resultados a nivel cardíaco y renal que los tratamientos clásicos.

4. **OBJETIVOS**

Objetivo primario:

Determinar si los ISGLT2 y el sacubitrilo/valsartán son más eficaces como tratamiento del síndrome cardiorenal que las terapias usadas hasta el momento.

Objetivos secundarios:

- Indagar en la bibliografía existente la necesidad del uso de nuevos fármacos para el síndrome cardiorenal.
- Estudiar los beneficios y perjuicios de las nuevas posibilidades terapéuticas en relación con las antiguas.
- Contrastar los datos y así poder establecer conclusiones que ayuden a aceptar o rechazar la hipótesis inicial.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. METODOLOGÍA

Este trabajo es un estudio descriptivo que he llevado a cabo a través de una revisión sistemática sobre los ISGLT2 y el sacubitrilo-valsartán como tratamientos del síndrome cardiorenal en comparación con el clásico, constituido por IECAS, ARA II, diuréticos, inotrópicos, vasodilatadores, ultrafiltración, diálisis peritoneal e incluso marcapasos. Para ello, todo el material que he obtenido ha sido extraído de internet, de las bases de datos bibliográficas PUBMED, Google Scholar y ClinicalTrials. Con el fin de organizar de manera sistemática la documentación encontrada se utilizó el programa Mendeley.

5.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La duración de mi selección de artículos ha sido extensa, desde noviembre de 2022 hasta mayo de 2023. Al tratarse de fármacos de aparición relativamente reciente, y cuyas nuevas aplicaciones continúan siendo estudiadas, tuve que revisar ininterrumpidamente las bases de datos para así poder incluir en mi trabajo cualquier actualización sobre el tema.

La mayor parte de la información fue obtenida vía Pubmed, donde acotaba las búsquedas seleccionando la categoría título/abstract.

Las palabras usadas fueron: “gliflozins” (gliflozinas), “empagliflozin” (empagliflozina), “dapagliflozin” (dapagliflozina), “canagliflozin” (canagliflozina), “Sacubitril-valsartan”, “Angiotensin–Nepriylsin Inhibition” (Inhibición de angiotensina-neprilisina), “Angiotensin Receptor–Nepriylsin Inhibition” (Inhibición del receptor de angiotensina-neprilisina), “efficacy” (eficacia), “cardiorenal outcomes” (resultados cardiorenales), “trials” (ensayos) y “heart failure” (insuficiencia cardiaca). Se hicieron combinaciones de las palabras clave mediante operadores booleanos (AND) y (OR).

Una vez obtenidos artículos que eran bastante relevantes para mi estudio, con el fin de ampliar información sobre ellos, buscaba manualmente acerca de sus referencias bibliográficas, así evitaba que pasaran desapercibidos aspectos importantes sobre mi revisión que no aparecían en la estrategia de búsqueda primaria.

5.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

5.3.1. Criterios de inclusión

- Artículos que comparasen la eficacia de ISGLT2 o sacubitrilo-valsartán frente a otras terapias.
- Artículos en cualquier idioma.
- Artículos publicados en los últimos 10 años.
- Artículos de acceso gratuito.
- Se han incluido exclusivamente artículos de tipo ensayo clínico y ensayo controlado aleatorizado.

5.3.2. Criterios de exclusión

- Artículos duplicados.
- Artículos que hablaban sobre el fármaco, pero no los comparaban con los tratamientos que mi trabajo requería.
- Artículos derivados de ensayos originales.

5.4. SELECCIÓN DE DOCUMENTOS

De forma exhaustiva, la investigadora principal (autora del trabajo), examinó títulos, resúmenes y resultados de los registros, para así acotar la selección en base a los criterios de inclusión establecidos.

Tras múltiples búsquedas exploratorias combinando los términos anteriormente comentados, obtuve los siguientes resultados:

Por una parte, con la búsqueda “(Angiotensin–Neprilysin Inhibition [Title/Abstract]) AND (heart failure [Title/Abstract]) OR (Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibition [Title/Abstract])” obtuve 93 resultados, que al ser cribados con los filtros “randomized controlled trial” (ensayo controlado aleatorizado) y “clinical trials” (ensayos clínicos), se redujeron a 16, de los cuales escogí 3, en base al criterio de inclusión “artículos que comparasen la eficacia de ISGLT2 o sacubitrilo-valsartan frente a otras terapias”.

De la misma manera para los inhibidores del cotransportador sodio glucosa, realicé esta búsqueda: “(empagliflozin [Title/Abstract]) AND (heart failure [Title/Abstract]) OR (dapagliflozin [Title/Abstract]) AND (heart failure [Title/Abstract]) OR (canagliflozin [Title/Abstract])”, obteniendo 2580 resultados que volvieron a ser cribados con los filtros “randomized controlled trial” (ensayo controlado aleatorizado) y “clinical trials” (ensayos clínicos), obteniéndose 430 resultados. Seguían siendo una cantidad considerable de artículos, de manera que añadí al filtrado dos más de los criterios de inclusión anteriormente citados, al cribar según “free full text” (texto completo gratuito), obtuve 288 resultados, que sumado al filtro de “10 years” (10 años), se redujeron a 286. Esos 286 artículos fueron exhaustivamente analizados por la investigadora, teniendo en cuenta el más importante de los criterios de inclusión “artículos que comparasen la eficacia de ISGLT2 o sacubitrilo-valsartán frente a otras terapias”, seleccionando así los 3 ensayos más completos sobre el tema.

Tras el análisis de todos los artículos anteriormente seleccionados, percibí una falta de ensayos a nivel renal, lo que me llevo a realizar la siguiente búsqueda con el fin de completar al máximo mi estudio: “(empagliflozin [Title/Abstract])” OR “(dapagliflozin [Title/Abstract])” AND “(Chronic kidney disease [Title/Abstract])”, obtuve 340 artículos, cribados de nuevo con los filtros “randomized controlled trial” (ensayo controlado aleatorizado) y “clinical trials” (ensayos clínicos), obteniéndose así 54 resultados. Con la finalidad de seguir acotando los artículos y siguiendo con los criterios de inclusión expuestos, apliqué los filtros “free full text” (texto completo gratuito) y “10 years” (10 años), lo que me redujo la cantidad de resultados a 34. Estos 34 artículos se volvieron a analizar en profundidad por la investigadora, aplicando el criterio de inclusión “artículos que

comparasen la eficacia de ISGLT2 o sacubitrilo-valsartán frente a otras terapias”, recopilando así los 2 ensayos más acordes a mi investigación.

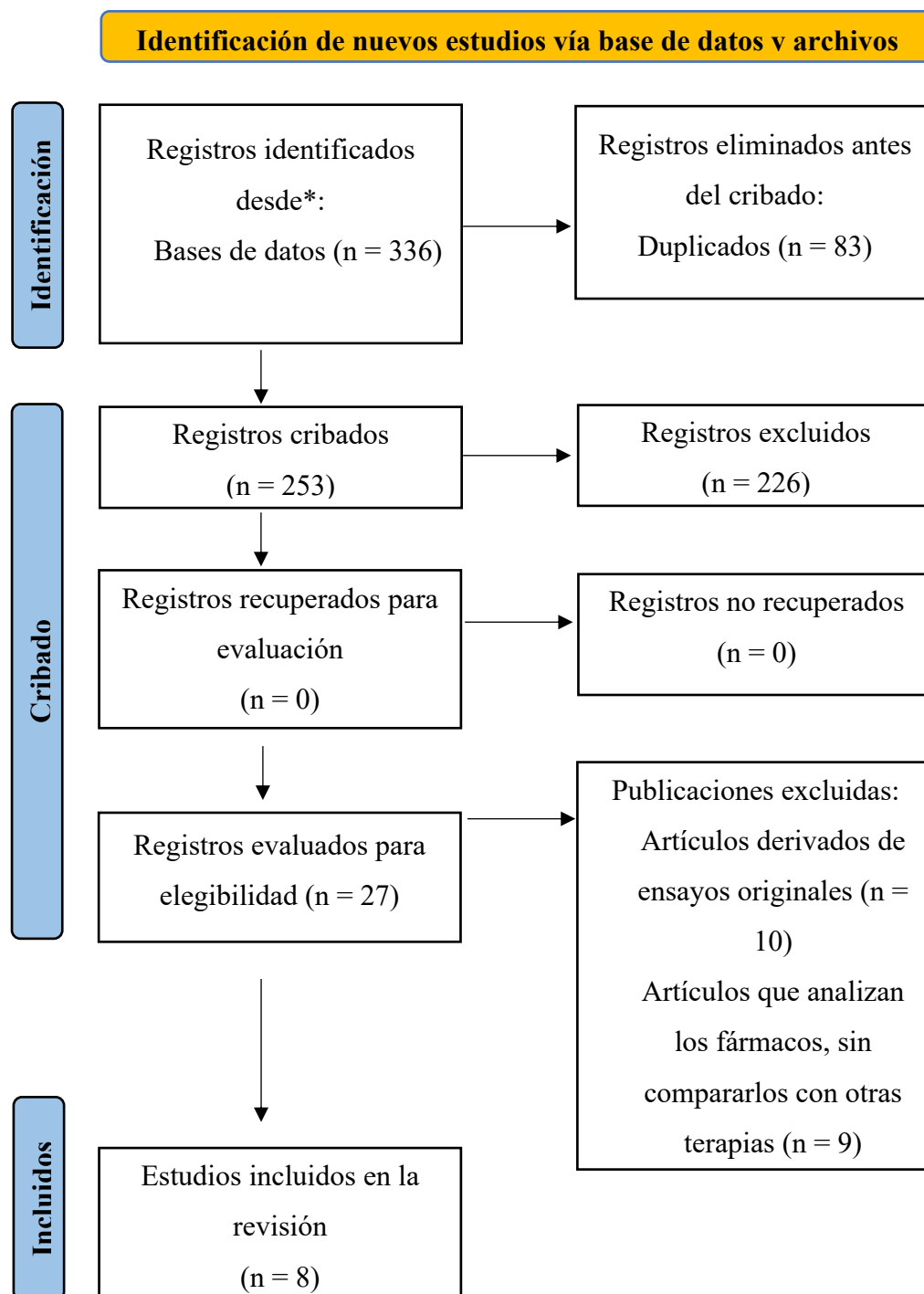


Figura 8. Diagrama de flujo PRISMA 2020.

5.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Debido a que únicamente la investigadora principal (autora del trabajo) ha sido la encargada de seleccionar los estudios, puede que no haya incluido estudios relevantes sobre el tema. Sin embargo, los ensayos estudiados han sido analizados de manera íntegra y completa, con lo cual es probable haber logrado suplir esa carencia.

La mayor limitación de este trabajo ha sido que pese a ser mi principal objetivo a desarrollar, no he podido encontrar estudios comparativos sobre estos fármacos en el síndrome cardiorenal. De manera que, he tenido que extraer los resultados cardiovasculares y renales de ensayos realizados en pacientes con insuficiencia cardíaca.

6. RESULTADOS

6.1. ISGLT2

6.1.1. EMPAGLIFLOZINA (EMPEROR)

Tabla 1. Resultados cardiovasculares primarios y secundarios de empagliflozina versus placebo obtenidos del ensayo EMPEROR. Elaboración propia a partir de (46)

	Empagliflozina (N=1863)	Placebo (N=1867)
	Nº (%)	
Muerte cardiovascular	187 (10.0)	202 (10.8)
Hospitalización por IC	246 (13.2)	342 (18.3)
Daño renal	30 (1.6)	58 (3.1)
Disminución de TFG anual	-0.55 ± 0.23	-2.28 ± 0.23
Cambio en la puntuación de calidad de vida en KCCQ* a las 52 semanas	5.8 ± 0.4	4.1 ± 0.4

*KCCQ: cuestionario de cardiomiopatía de Kansas City. Varía de 0 a 100, siendo las puntuaciones más altas un mejor estado del paciente, cuyos síntomas y limitaciones físicas son menores.

En la tabla 1 se comparan los efectos cardiovasculares y renales del tratamiento clásico (grupo placebo) frente a los resultados obtenidos al añadirles empagliflozina.

Todos los pacientes del grupo placebo tomaban tratamiento de base para la IC, entre las opciones, podían llevar: diuréticos, ARA II, IECAS, antagonistas de los mineralcorticoides, betabloqueantes y si era necesario marcapasos.

Según los resultados del ensayo EMPEROR, las hospitalizaciones por IC fueron menores en el grupo de empagliflozina (13.2%) que en el grupo placebo (18.3%). De la

misma manera, las muertes por causa cardiovascular fueron menores cuando añadimos empagliflozina al tratamiento (10.0%), frente al grupo placebo (10.8%).

Por otra parte, el recuento anual de la tasa de filtrado glomerular disminuyó de manera más paulatina (-0.55ml/min/1.73 m²/año), que en el placebo (-2.28ml/min/1.73 m²/año). A nivel global, los daños renales graves fueron de un 1.6% con el uso de empagliflozina, versus un 3.1% con el placebo.

Tabla 2. Efectos adversos de empagliflozina versus placebo obtenidos del ensayo EMPEROR. Elaboración propia a partir de (46)

Efectos adversos	Empagliflozina (N= 1863)	Placebo (N=1863)
	Nº (%)	
Hipotensión	176 (9.4)	163 (8.7)
Depleción de volumen	197 (10.6)	184 (9.9)
Cetoacidosis	0 (0.0)	0 (0.0)
Hipoglucemias*	27 (1.4)	28 (1.5)
Infecciones del tracto urinario	91 (4.9)	83 (4.5)
Infecciones genitales	31 (1.7)	12 (0.6)
Fracturas de huesos	45 (2.4)	42 (2.3)

*Considerando hipoglucemias aquellas que requieren asistencia o cuyos valores de glucosa plasmática son ≤ 70 mg/dL.

Como se muestra en la tabla 2, las infecciones genitales fueron mayores cuando usaron empagliflozina (1.7%) que con placebo (0.6%). Otro de los efectos adversos con peores resultados para empagliflozina fue las hipotensiones, siendo de un 9.4% con el ISGLT2, mientras que con el placebo fueron solo un 8.7% de pacientes. El resto de los efectos adversos presenta valores similares en ambos casos (46)

6.1.2. EMPAGLIFLOZINA (EMPA KIDNEY)

Tabla 3. Resultados primarios y secundarios de empagliflozina frente a placebo obtenidos del ensayo EMPA-KIDNEY. Elaboración propia a partir de (47)

	Empagliflozina (N=3304)	Placebo (N=3305)
	Nº (%)	
Progresión de la enfermedad renal o muerte por causa cardiovascular	432 (13.1)	558 (16.9)
Hospitalización por IC o muerte por causas cardiovasculares	131 (4.0)	152 (4.6)
Muerte por causas cardiovasculares	59 (1.8)	69 (2.1)
Muerte por cualquier causa	148 (4.5)	167 (5.1)
Progresión de la enfermedad renal*	384 (11.6)	504 (15.2)

*Se definió como: muerte por causas renales, disminución en la TFG estimada a menos de 10 ml/min/1.73 m², disminución en la TFG de al menos un 40% mantenida desde el comienzo o enfermedad renal en etapa terminal.

En la tabla 3 se muestran los resultados a nivel renal y cardiovascular del tratamiento con empagliflozina respecto a placebo. El grupo placebo, en general, constaba de pacientes tratados con un inhibidor del sistema renina angiotensina aldosterona, aunque, excepcionalmente, podían estar no tratados si el investigador consideraba que el uso de estos fármacos estaba contraindicado.

El resultado conjunto (progresión de la enfermedad renal o muerte por causa cardiovascular) ocurrió en 432 pacientes (13.1%) tratados con empagliflozina, mientras que la cifra ascendió a 558 pacientes (16.9%) tratados con placebo. Otro de los resultados compuestos analizados fue la combinación de hospitalización por IC o muerte por causas cardiovasculares, afectando a 131 pacientes (4.0%) del grupo empagliflozina y a 152 (4.6%) del grupo placebo, aunque es importante recalcar, que estos resultados no fueron estadísticamente significativos. 59 pacientes tratados con empagliflozina murieron por

causas cardiovasculares vs 69 del grupo placebo. El 4.5% de los pacientes estudiados para empagliflozina murió por cualquier causa, frente al 5.1% para placebo, volviendo a no ser estadísticamente significativos.

La progresión de la enfermedad renal se dio en 384 personas (11.6%) del grupo empagliflozina y en 504 personas (15.2%) del grupo placebo.

Tabla 4. Efectos adversos de empagliflozina versus placebo obtenidos del ensayo EMPA-KIDNEY. Elaboración propia a partir de (47)

Efectos adversos	Empagliflozina (N= 3304)	Placebo (N=3305)
	Nº (%)	
Infección grave del tracto urinario	52 (1.6)	54 (1.6)
Infección genital grave	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Hiperpotasemia grave	92 (2.8)	109 (3.3)
Insuficiencia renal aguda grave	107 (3.2)	135 (4.1)
Deshidratación grave	30 (0.9)	24 (0.7)
Daño hepático	13 (0.4)	12 (0.4)
Cetoacidosis	6 (0.2)	1 (<0.1)
Hipoglucemia severa*	77 (2.3)	77 (2.3)
Fracturas de huesos	133 (4.0)	123 (3.7)
Amputación de miembros inferiores	28 (0.8)	19 (0.6)

* Considerando hipoglucemias aquellas que requieren asistencia o pacientes cuyo nivel de glucosa en sangre es tan bajo que producen un deterioro cognitivo grave.

La tabla 4 muestra la comparación de dapagliflozina frente a placebo en lo relativo a efectos adversos. Los resultados para infección del tracto urinario grave, infección

genital grave, lesión renal aguda grave, hiperpotasemia grave, deshidratación grave, daño hepático y fracturas óseas fueron semejantes en ambos grupos. Se produjeron el mismo número de hipoglucemias para empagliflozina que para placebo, 77 pacientes sufrieron una disminución de glucosa en sangre en cada grupo. La cetoacidosis se manifestó en 6 pacientes tratados con empagliflozina frente a 1 tratado con placebo. A 28 de los pacientes estudiados para empagliflozina tuvieron que amputarles miembros inferiores, frente a 19 del grupo placebo. (47)

6.1.3 DAPAGLIFLOZINA (DAPA HF)

Tabla 5. Resultados cardiovasculares primarios y secundarios de dapagliflozina frente a placebo obtenidos del ensayo DAPA HF. Elaboración propia a partir de (48)

	Dapagliflozina (N=2373)	Placebo (N=2371)
	Nº (%)	
Muerte cardiovascular	227 (9.6)	273 (11.5)
Hospitalización por IC	231 (9.7)	318 (13.4)
Visita urgente por fallo cardiaco	10 (0.4)	23 (1.0)
Empeoramiento de la función renal	28 (1.2)	39 (1.6)
Cambio en la puntuación de calidad de vida en KCCQ a los 8 meses	6.1 ± 18.6	3.3 ± 19.2

La tabla 5 nos muestra los resultados que aporta añadir dapagliflozina al tratamiento habitual de la insuficiencia cardiaca, frente a no añadirla (placebo). De la misma manera que en el ensayo EMPEROR, los pacientes del grupo placebo estaban siendo tratados con fármacos estándares para la IC o incluso dispositivos en casos más avanzados. Por normal general, este era el tratamiento estandarizado a no ser que los efectos secundarios fueran insostenibles o que estuvieran contraindicados de manera individual.

Para comenzar, las muertes por causa cardiovascular usando dapagliflozina supusieron un 9.6%, mientras que en el grupo placebo ascendieron a un 11.5%. De igual manera ocurre con el número de hospitalizaciones por IC, siendo de un 9.7% en el caso del ISGLT2 y un 13.4% sin este. Las personas del estudio que tuvieron que acudir de urgencia por fallo cardiaco fueron 10 (0.4%) con el antidiabético y por contra, 23 (1%) en el grupo placebo.

Resulta importante conocer, que una mayor puntuación en la escala KCCQ indica menos síntomas. Según los investigadores del DAPA HF, el ascenso de puntuación fue mayor para el grupo dapagliflozina que para placebo.

En lo referente al riñón, 28 personas sufrieron un empeoramiento de la función renal durante el ensayo mientras estaban siendo tratadas con dapagliflozina, frente a 39 del grupo placebo.

Tabla 6. Efectos adversos de dapagliflozina frente a placebo obtenidos del ensayo DAPA HF. Elaboración propia a partir de (48)

Efectos adversos	Dapagliflozina (N= 2368)	Placebo (N=2368)
	Nº (%)	
Depleción de volumen	178 (7.5)	162 (6.8)
Cetoacidosis	3 (0.1)	0
Hipoglucemia grave*	4 (0.2)	4 (0.2)
Efecto adverso renal	153 (6.5)	170 (7.2)
Fracturas de huesos	49 (2.1)	50 (2.1)
Amputación	13 (0.5)	12 (0.5)
Gangrena de Fournier	0	1 (<0.1)
Afección renal grave	38 (1.6)	65 (2.7)
Pérdida de volumen grave	29 (1.2)	40 (1.7)

* Se clasificaron como hipoglucemias graves aquellas que necesitaron asistencia para aumentar los niveles de glucosa en sangre.

En la tabla 6 se muestran los efectos secundarios más relevantes como la depleción de volumen, el daño renal o las fracturas óseas. Todos los efectos adversos fueron poco destacables, y tanto cetoacidosis como hipoglucemia grave se limitaron exclusivamente a pacientes con diabetes previa.

A pesar de que fue rara la interrupción del tratamiento por ello, se produjeron también efectos adversos graves. Se manifestó afectación renal grave en 38 pacientes (1.6%) que usaban dapagliflozina y en 65 pacientes (2.7%) del grupo placebo. A su vez, surgieron inconvenientes graves debido a la pérdida de volumen en 29 pacientes (1.2%) del grupo dapagliflozina y en 40 pacientes (1.7%) que tomaban placebo (48)

Tabla 7. Tabla comparativa de los ensayos EMPEROR, EMPAKIDNEY y DAPA HF. Elaboración propia a partir de (46–48)

ISGLT2	Empagliflozina ₁ vs placebo ₁ EMPEROR	Empagliflozina ₂ vs placebo ₂ EMPAKIDNEY	Dapagliflozina ₁ vs placebo ₃ DAPA HF
Muerte por causa cardiovascular (%)	10 vs 10.8	1.8 vs 2.1	9.6 vs 11.5
Hospitalización por IC (%)	13.2 vs 18.3	-	9.7 vs 13.4
Afectación renal (%)	1.6 vs 3.1	11.6 vs 15.2	1.2 vs 1.6

En la tabla 7 se comparan los diferentes resultados obtenidos en los tres ensayos, EMPEROR, EMPAKIDNEY y DAPA HF. Los parámetros a comparar fueron los que eran comunes en los 3 estudios: las muertes por causa cardiovascular, la hospitalización por IC y la afectación renal.

6.1.4. DAPAGLIFLOZINA (DAPA CDK)

Tabla 8. Resultados cardiovasculares primarios y secundarios de dapagliflozina frente a placebo obtenidos del ensayo DAPA-CDK. Elaboración propia a partir de (49)

	Dapagliflozina (N= 2152)	Placebo (N=2152)
	Nº (%)	
Resultado compuesto primario*	197 (9.2)	312 (14.5)
Muerte por causas cardiovasculares	65 (3.0)	80 (3.7)
Muerte por cualquier causa	101 (4.7)	146 (6.8)
Muerte por causas renales	2 (<0.1)	6 (0.3)
Disminución de la TFG estimada de $\geq 50\%$	112 (5.2)	201 (9.3)
Enfermedad renal en etapa terminal	109 (5.1)	161 (7.5)

*Se definió como resultado primario a la combinación de alguna de las siguientes: disminución de $\geq 50\%$ en la TFG estimada, muerte por causas renales, muerte por causas cardiovasculares o inicio de enfermedad renal terminal.

En la tabla 8 se muestran los resultados a nivel cardiovascular y renal del tratamiento con dapagliflozina frente a los tratados con placebo. El grupo placebo debía estar siendo tratado con IECA o ARA II durante las 4 semanas previas al inicio del ensayo, a excepción de los pacientes que no podían tomar estos fármacos de antemano.

Se produjo un evento primario en 197 pacientes (9.2%) tratados con dapagliflozina, frente a 312 (14.5%) del grupo placebo. El uso de dapagliflozina dio lugar a 65 muertes (3.0%) por causas cardiovasculares y a 80 muertes (3.7%) en el grupo placebo. 101 pacientes (4.7%) del grupo dapagliflozina murieron por cualquier causa, frente a 146 pacientes (6.8%) del grupo placebo.

Las muertes por causas renales acontecieron a 2 personas (<0.1%) tratadas con dapagliflozina frente a 6 pacientes (0.3%) tratados con placebo. Se produjo una

disminución de la TFG estimada de $\geq 50\%$ en 112 pacientes (5.2%) del grupo dapagliflozina, versus 201 pacientes (9.3%) del grupo placebo. 109 pacientes (5.1%) progresaron a enfermedad renal en etapa terminal mediante el uso de dapagliflozina, frente a 161 pacientes (7.5%) con el uso de placebo.

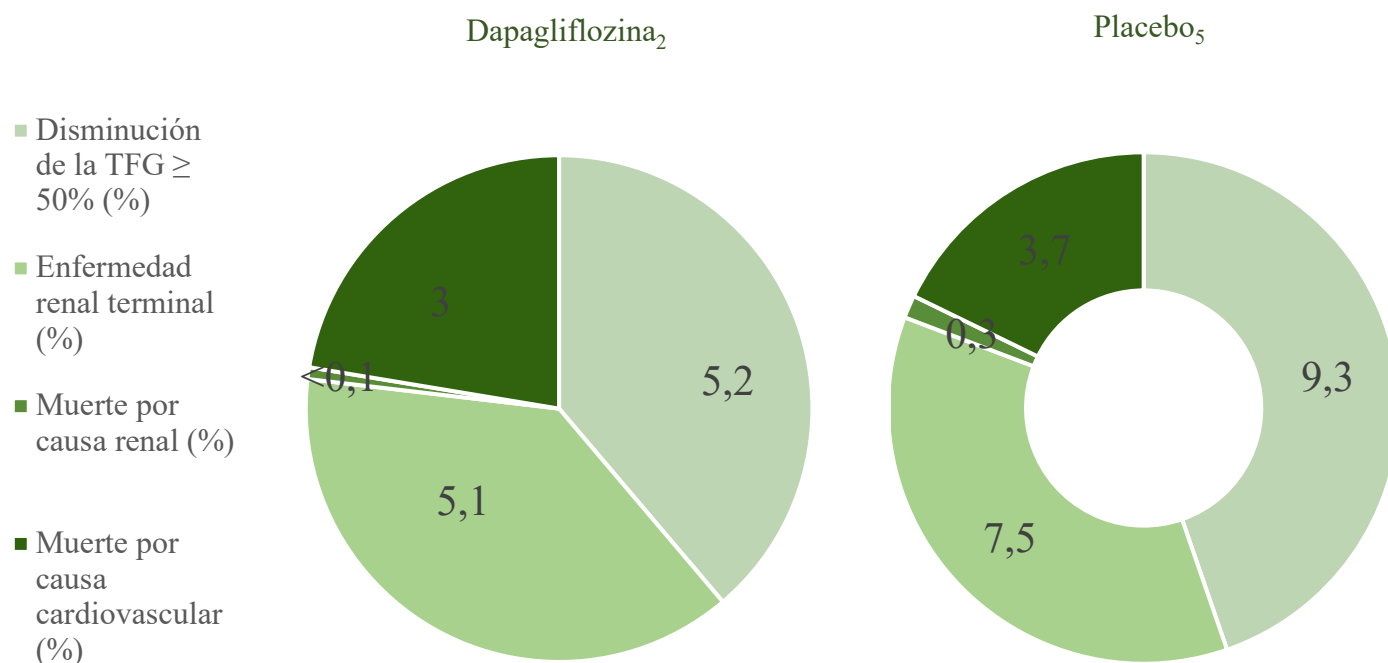


Figura 9. Resultados primarios y secundarios de dapagliflozina frente a placebo obtenidos del ensayo DAPA-CDK. Elaboración propia a partir de (49)

En la figura 8 se muestran los resultados cardiovasculares y renales del uso de dapagliflozina frente a placebo de manera gráfica.

Tabla 9. Efectos adversos de dapagliflozina frente a placebo obtenidos del ensayo DAPA-CDK. Elaboración propia a partir de (49)

Efectos adversos	Dapagliflozina (N= 2149)	Placebo (N=2149)
	Nº (%)	
Abandono del tratamiento debido a los efectos secundarios	118 (5.5)	123 (5.7)
Efecto adverso grave	633 (29.5)	729 (33.9)
Depleción de volumen	127 (5.9)	90 (4.2)
Cetoacidosis	0	2 (<0.1)
Hipoglucemia grave*	14 (0.7)	28 (1.3)
Efecto adverso renal	155 (7.2)	188 (8.7)
Fracturas de huesos	85 (4.0)	69 (3.2)
Amputación	35 (1.6)	39 (1.8)
Gangrena de Fournier	0	1

*Considerando hipoglucemias aquellas que requieren asistencia o pacientes cuyo nivel de glucosa en sangre es tan bajo que producen un deterioro cognitivo grave.

En la tabla 9 se muestran los principales efectos adversos analizados en DAPA-CDK. En general, los efectos adversos y efectos adversos graves fueron semejantes tanto en el grupo dapagliflozina como en el grupo placebo. 118 pacientes tratados con dapagliflozina abandonaron el tratamiento debido a sus efectos adversos, frente a 123 del grupo placebo. No se describió ningún caso de cetoacidosis diabética para dapagliflozina y si ocurrieron 2 eventos de cetoacidosis en el grupo placebo. Se confirmó un caso de gangrena de Fournier en el grupo placebo y ninguno en el grupo dapagliflozina. (49)

6.1.5. CANAGLIFLOZINA

Tabla 10. Efectos de la canagliflozina a nivel cardiovascular, renal, y de muerte en el ensayo CANVAS. Elaboración propia a partir de (50)

	Canagliflozina (N=5795)	Placebo (N=4347)
	Nº de pacientes por 1000 pacientes/año	
Muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal	26.9	31.5
Muerte por causa cardiovascular	11.6	12.8
Infarto de miocardio no mortal	9.7	11.6
Ictus no mortal	7.1	8.4
Progresión de la albuminuria*	89.4	128.7
Regresión de la albuminuria	293.4	187.5
Reducción del 40% de TFG, tratamiento renal sustitutivo o muerte renal	5.5	9.0

*La progresión de la albuminuria se consideró cuando: el paciente pasaba de normoalbuminuria a microalbuminuria/macroalbuminuria o si una microalbuminuria se convertía en una macroalbuminuria, además, también se consideraba progresión si se producía un aumento de más del 30%.

Mediante la tabla 10 se muestran los efectos de canagliflozina vs. placebo a nivel cardiovascular, renal y de muerte. Los resultados se obtuvieron de dos ensayos, CANVAS y el posterior CANVAS-R. En ambos estudios, los pacientes llevaban tratamiento básico para la diabetes y para disminuir el riesgo cardiovascular, entre estos: IECAS, ARA II, diuréticos y betabloqueantes.

La primera categoría de la tabla, que engloba todos los eventos cardiovasculares, nos muestra que 26.9 (canagliflozina) contra 31.5 (placebo) participantes tuvieron eventos,

por cada 1000 pacientes/año. Por tanto, este resultado fue significativamente menor en el grupo canagliflozina que placebo.

La muerte por causa cardiovascular de manera aislada ocurrió en 11.6 pacientes por cada 1000 pacientes/ año, mientras que en el grupo placebo se dio en 12.8 enfermos por cada 1000 pacientes/año. El infarto de miocardio sobrevino a 9.7 versus 11.6 personas sobre 1000 pacientes/año. Finalmente, el ictus también tuvo mayor incidencia en el grupo placebo con 8.4 personas afectas.

Desde el punto de vista renal, la progresión de la albuminuria fue menos frecuente para los que tomaban canagliflozina que para los que tomaban placebo, con 89.4 frente a 128.7 participantes por cada 1000 pacientes/año, respectivamente. De la misma manera ocurrió en el caso de la regresión de albuminuria, con mejores resultados para canagliflozina que para placebo (293.4 versus 187.5 examinados con regresión por cada 1000 pacientes/año).

Cuando usamos canagliflozina. la reducción sostenida en la tasa de filtrado, el número de muertes o de la necesidad de terapia renal sustitutiva fue de 5.5 frente a 9 participantes del grupo placebo por cada 1000 pacientes/año.

Canagliflozina vs placebo

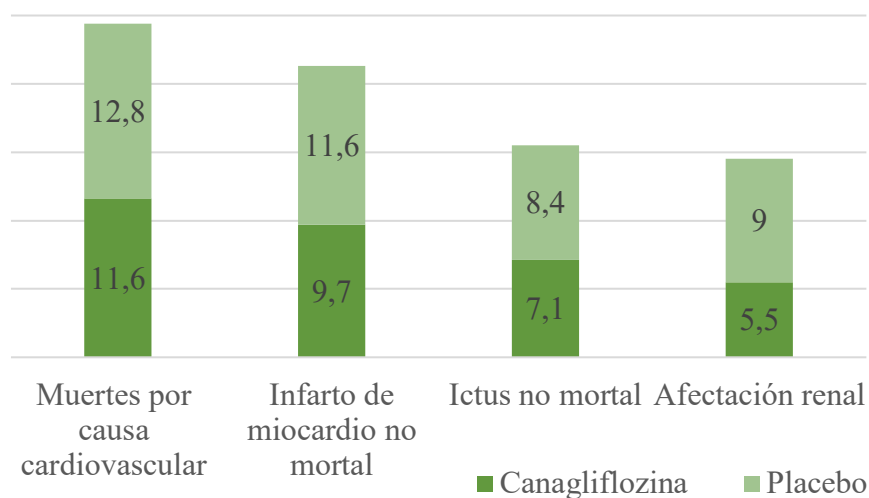


Figura 10. Efectos de la canagliflozina a nivel cardiovascular, renal, y de muerte en el ensayo CANVAS. Elaboración propia a partir de (50)

En la figura 9 se muestran gráficamente los principales efectos de la canagliflozina frente al placebo a nivel cardiorenal.

Tabla 11. Efectos adversos de canagliflozina frente a placebo obtenidos del ensayo CANVAS. Elaboración propia a partir de (50)

Efectos adversos	Canagliflozina	Placebo
	Tasa de eventos por 1000 pacientes/año	
Efectos adversos graves	104.3	120
Efectos adversos que conducen a dejar el tratamiento	35.5	32.8
Infecciones genitales en varones	34.9	10.8
Infecciones genitales en mujeres	68.8	17.5
Depleción de volumen	26	18.5
Aumento de la diuresis	34.5	13.3
Hipoglucemia	50	46.4
Hiperpotasemia	6.9	4.4
Tromboembolismo venoso	1.7	1.7
Lesión renal aguda	3	4.1
Pancreatitis	0.5	0.4
Cetoacidosis	0.6	0.3
Fracturas	15.4	11.9
Fracturas leves	11.6	9.2
Amputación	6.3	3.4

En la tabla 11 se muestran los efectos secundarios de canagliflozina frente a placebo. En general los efectos adversos graves fueron menos frecuentes con

canagliflozina que con placebo (104,3 eventos por 1000 pacientes/año frente a 120 eventos por 1000 pacientes/año).

Los efectos perjudiciales que condujeron al abandono del tratamiento fueron prácticamente los mismos en ambos grupos (35.5 para canagliflozina y 32.8 para placebo).

Se corroboraron los riesgos aumentados para canagliflozina, descubiertos en otros estudios: infecciones genitales en varones (34.9 vs. 10.8), infecciones genitales en mujeres (68.8 vs. 17.5), depleción de volumen (26 vs. 18.5) y aumento de la diuresis (34.5 vs. 13.3).

No se observó mayor riesgo de hipoglucemias, hiperpotasemias, tromboembolismo venoso, lesión renal aguda o pancreatitis. Prácticamente no se dieron casi cetoacidosis (0.6 frente a 0.3 estudiados tuvieron un evento por 1000 pacientes/año).

La tasa de fracturas usando canagliflozina fue mayor tanto para las fracturas en general como para los traumatismos leves.

El riesgo de amputación fue de 6.3 por cada 1000 pacientes/año en el caso de la canagliflozina, versus 3.4 por cada 1000 pacientes/año en el grupo placebo. Estos valores hacían referencia principalmente a amputación de pies, dedos de los pies y piernas. (50)

6.2. SACUBITRILO-VALSARTÁN

6.2.1. SACUBITRILO-VALSARTÁN VS IECA

6.2.1.1. ENSAYO PARADIGM HF

Tabla 12. Resultados cardiovasculares primarios y secundarios de sacubitrilo-valsartán versus enalapril obtenidos del ensayo PARADIGM HF. Elaboración propia a partir de (51)

	Sacubitrilo-valsartán (N= 4187)	Enalapril (N= 4212)
	Nº (%)	
Muerte por causa cardiovascular o 1º hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca	914 (21.8)	1117 (26.5)
Muerte por causa cardiovascular	558 (13.3)	693 (16.5)
1º hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca	537 (12.8)	658 (15.6)
Muerte por cualquier causa	711 (17)	835 (19.8)
Cambio en la puntuación del cuestionario KCCQ a los 8 meses	-2.99 ± 0.36	-4.36 ± 0.36
Deterioro de la función renal*	94 (2.2)	108 (2.6)
Progresión a enfermedad renal terminal	8	16

* Enfermedad renal terminal o disminución de $\geq 50\%$ en la TFG estimada o de más de 30 ml/min/1.73 m² llegando a valores menores de 60 ml/min/1.73 m².

La tabla 12 nos muestra los resultados a nivel cardiaco y renal del sacubitrilo-valsartán versus el IECA, enalapril. En ella se puede observar que el resultado primario (muerte por causa cardiovascular o primera hospitalización) ocurrió en el 21.8% de los pacientes tratados con S-V (sacubitrilo-valsartán), frente al 26.5% del placebo.

Hubo 558 muertes por causa cardiovascular y 537 primeras hospitalizaciones por empeoramiento de la IC en el primer grupo (S-V), ascendiendo a 693 muertes y 658 hospitalizaciones en el segundo grupo (placebo). Las muertes por cualquier causa fueron 711 (17%) con S-V y 835 (19.8%) con placebo.

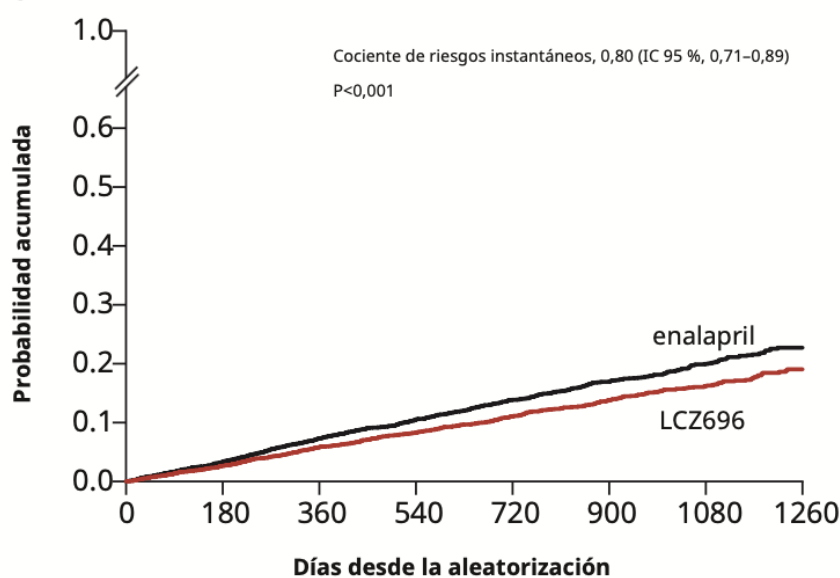
El nuevo fármaco sacubitrilo-valsartán, también fue capaz de reducir en un 21% el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca con respecto al enalapril.

En cuanto a la disminución de la función renal, afectó a 94 pacientes (2.2%) tratados con S-V, y por el contrario, del grupo enalapril, 108 pacientes (2.6%) la presentaron.

A su vez, 16 pacientes que tomaban enalapril y 8 de los pacientes que tomaban LCZ696 progresaron a enfermedad renal terminal.

El cambio en la escala KCCQ a los 8 meses fue, una disminución de 2.99 puntos en el grupo S-V, frente a una reducción de 4.63 puntos en el grupo enalapril. De manera que, en comparación con enalapril, el grupo LCZ696 disminuyó las limitaciones físicas y los síntomas de la insuficiencia cardiaca.

Muerte por causas cardiovasculares



No. en Riesgo

LCZ696	4187	4056	3891	3282	2478	1716	1005	280
enalapril	4212	4051	3860	3231	2410	1726	994	279

Figura 11. Muerte por causas cardiovasculares de LCZ696 frente a enalapril (51)

En la figura 10 se muestran las muertes por causa cardiovascular de enalapril frente a sacubitrilo-valsartán, representadas de manera gráfica. En la figura 11 se muestran gráficamente las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca de enalapril frente a sacubitrilo-valsartán.

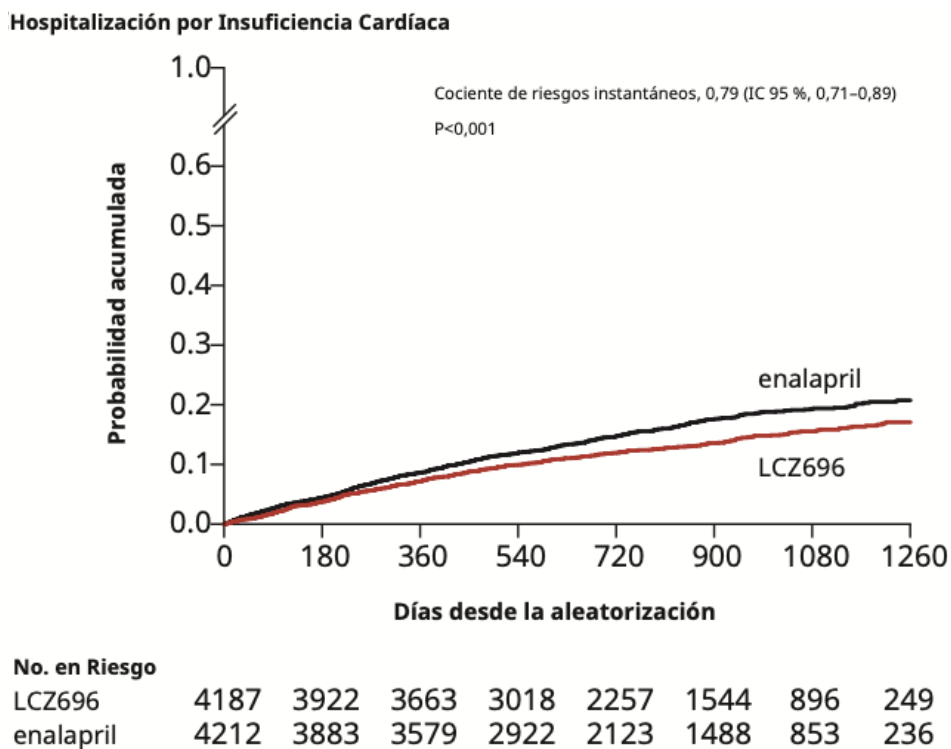


Figura 12. Hospitalizaciones por IC de LCZ696 frente a enalapril (51)

Tabla 13. Efectos secundarios del sacubitrilo-valsartán versus enalapril en el ensayo PARADIGM-HF. Elaboración propia a partir de (51).

	PARADIGM-HF N° (%)	
	S-V (N= 4187)	Enalapril (N= 4212)
Hipotensión	588 (14.0)	388 (9.2)
Creatinina sérica \geq 2.5 mg/dl	139 (3.3)	188 (4.5)
Creatinina sérica \geq 3.0 mg/dl	63 (1.5)	83 (2.0)
Potasio (K ⁺) > 5.5 mmol/L	674 (16.1)	727 (17.3)
Potasio (K ⁺) > 6 mmol/L	181 (4.3)	236 (5.6)
Tos	474 (11.3)	601 (14.3)
Angioedema	19 (0.4)	10 (0.2)
Abandono de tratamiento debido a los efectos secundarios	(10.7)	(12.3)

En la tabla 13 se muestran los efectos secundarios de sacubitrilo-valsartán vs enalapril.

En primer lugar, 588 pacientes del grupo S-V tuvieron síntomas de hipotensión, mientras que solo 388 pacientes del grupo enalapril la tuvieron. De la misma manera, ocurre con la aparición de angioedema, donde S-V asciende a 19 pacientes (0.4%), mientras que, con el uso de enalapril, solo ocurre en 10 (0.2%).

Por contra, se objetivaron mejores resultados para S-V en otras categorías. En cuanto a los niveles de creatinina sérica por encima de 2.5 mg/dl, 188 pacientes la sufrieron con enalapril, vs 139 pacientes con S-V. El potasio sérico por encima de 6 sucedió en 236 pacientes tratados con el IECA, frente a 181 pacientes tratados con el LCZ696. Finalmente, la tos, cuyas cifras para enalapril son del 14.3%, para S-V son del 11.3%.

Menos pacientes del grupo S-V, un 10.7%, abandonaron el tratamiento por los efectos secundarios que este le producía, en comparación con los del grupo enalapril, cuyo abandono fue del 12.3% (51)

6.2.1.2. ENSAYO PARADISE HF

Tabla 14. Resultados cardiovasculares primarios y secundarios de sacubitrilo-valsartán frente a ramipril obtenidos del ensayo PARADISE HF. Elaboración propia a partir de (52)

	Sacubitrilo-Valsartán (N= 2830)	Ramipril (N= 2831)
	Nº (%)	
Total de muertes por causa cardiovascular, hospitalización insuficiencia cardíaca y episodio ambulatorio de IC sintomática	338 (11.9)	373 (13.2)
Muerte por causa cardiovascular - n.º/n.º total	137/338 (40.5)	136/373 (36.5)
Hospitalización por insuficiencia cardíaca - n.º/n.º total	164/338 (48.5)	187/373 (50.1)
Episodio ambulatorio de IC sintomática - n.º/n.º total	37/338 (10.9)	50/373 (13.4)
Muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal	315 (11.1)	349 (12.3)
Muerte por cualquier causa	213 (7.5)	242 (8.5)

Como se expone en la tabla 14, un total de 338 pacientes (11.9%) del grupo S-V sufrieron un evento primario, cuya categoría consiste en la suma de: total de muertes por causa cardiovascular, hospitalización por IC y episodio ambulatorio de IC sintomática. Si desglosamos esta categoría, 164 pacientes (48.5%) fueron hospitalizados por IC, 137 pacientes (11.9%) murieron por causa cardiovascular y 37 pacientes (10.9%) tuvieron un episodio ambulatorio de IC sintomática.

Cuando el fármaco usado era ramipril en lugar de S-V, se produjo un evento primario en 373 pacientes (13.2%), de los cuales 187 enfermos (50.1%) fueron hospitalizados a causa de IC, 136 personas (36.5%) murieron y 50 (13.4%) tuvieron un episodio sintomático de IC sin llegar a hospitalizar.

Otro de los resultados que se quiso plasmar fue: muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal, con 315 pacientes (11.1%) en el grupo de sacubitrilo-valsartán frente a 349 (12.3%) del ramipril. 242 muertes por cualquier causa se produjeron en el grupo ramipril vs. 213 con el S-V.

Tabla 15. Efectos adversos de sacubitrilo-valsartán frente a ramipril obtenidos del ensayo PARADISE HF. Elaboración propia a partir de (52)

	S-V (N= 2830)	Ramipril (N= 2831)
	Nº (%)	
Abandono del tratamiento debido a los efectos adversos	357 (12.6)	379 (13.4)
Efectos adversos serios	1146 (40.5)	1126 (39.8)
Hipotensión (TA sistólica <100 mmHg)	802 (28.3)	620 (21.9)
Tos	255 (9.0)	371 (13.1)
Hepatotoxicidad	132 (4.7)	167 (5.9)
Disfunción renal	329 (11.6)	326 (11.5)
Angioedema	14 (0.5)	17 (0.6)
Creatinina sérica \geq 2.0 mg/dl	162 (5.7)	171 (6.0)
Creatinina sérica \geq 2.5 mg/dl	67 (2.4)	65 (2.3)
Creatinina sérica \geq 3.0 mg/dl	23 (0.8)	34 (1.2)
Potasio (K ⁺) > 5.5 mmol/L - nº/ nºtotal (%)	403 (14.2)	361 (12.8)
Potasio (K ⁺) > 6 mmol/L - nº/ nºtotal (%)	92 (3.3)	95 (3.4)
Aspartato aminotransferasa >3 límite de la normalidad	23 (0.8)	27 (1.0)
Aspartato alaninotransferasa >3 límite de la normalidad	32 (1.1)	38 (1.3)

La tabla 15 evidencia los efectos adversos sucedidos durante el ensayo PARADISE HF. El tratamiento fue suspendido en 357 pacientes (12.6%) del grupo S-V y en 379 pacientes (13.4%) del grupo ramipril a causa de sus efectos adversos.

Se obtuvieron resultados de hipotensión mejores para ramipril, 620 afectados (21.9%), frente a 802 (28.3%) del S-V. Sin embargo, la tos fue un efecto secundario más manifiesto en el grupo ramipril, 371 (13.1%) frente a 255 (9.0%) del S-V.

Se documentaron 14 (0.5%) casos de angioedema en los tratados con sacubitrilo-valsartán, vs. 17 (0.6%) en los tratados con ramipril.

Los valores de potasio, creatinina, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa fueron similares en ambos grupos. De igual manera ocurre con los casos reportados de insuficiencia renal, siendo 329 en el caso del S-V y 326 en el caso del ramipril (52)

6.2.2. SACUBITRILO-VALSARTÁN VS ARA II

Tabla 16. Resultados cardiovasculares primarios y secundarios de sacubitrilo-valsartán frente a valsartán obtenidos del ensayo PARAGON HF. Elaboración propia a partir de (53)

	Sacubitrilo-Valsartán (N= 2407)	Valsartán (N= 2389)
	Nº (%)	
Total de muertes por causa cardiovascular y hospitalizaciones por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca	894	1009
Muerte por causa cardiovascular	204 (8.5)	212 (8.9)
Hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca	690	797
Muerte por cualquier causa	342 (14.2)	349 (14.6)
Cambio en la puntuación del cuestionario KCCQ a los 8 meses	-1.6 ± 0.4	-2.6 ± 0.4
Afectación renal*	33 (1.4)	64 (2.7)

* Se consideró afectación renal a la enfermedad renal en etapa terminal, la muerte por insuficiencia renal o descenso del índice glomerular estimado.

En la tabla 16 se muestran los resultados cardiovasculares y renales del ensayo comparativo S-V vs. valsartán.

Se cuantificaron el total de muertes y de 1º hospitalizaciones por descompensación de la IC, siendo la suma de estas dos categorías de 894 eventos en 526 pacientes cuando se usaba sacubitrilo-valsartán, vs. 1009 en 557 pacientes cuando se usaba valsartán. Si separamos estos dos grupos, hubo 690 hospitalizaciones por empeoramiento de la IC en pacientes que usaban sacubitrilo-valsartán, frente a 797 usando valsartán. Y, por otra parte, hubo un 8.5% de muertes por causa cardiovascular con S-V y un 8.9% con valsartán. 342 pacientes (14.2%) murieron por cualquier causa mientras estaban siendo tratados con S-V, mientras que 349 pacientes (14.6%) murieron por cualquier causa con valsartán.

El cambio en la puntuación del KCCQ pasados 8 meses fue una disminución de 1.6 para el S-V y de 2.6 para el valsartán. Un 33% de pacientes tratados con sacubitrilo valsartán mejoraron 5 o más puntos en la escala KCCQ, frente a 29.6% del grupo valsartán.

La función renal empeoró 64 pacientes (2.7%) del grupo valsartán, a diferencia de los 33 pacientes (1.4%) afectados en el grupo sacubitrilo-valsartán.

Tabla 17. Efectos adversos de sacubitrilo-valsartán frente a valsartán obtenidos del ensayo PARAGON HF. Elaboración propia a partir de (53)

	S-V (N= 2407)	Valsartán (N= 2389)
	Nº (%)	
Hipotensión (TA sistólica <100 mmHg)	380 (15.8)	257 (10.8)
Creatinina sérica \geq 2.0 mg/dl	261 (10.8)	328 (13.7)
Creatinina sérica \geq 2.5 mg/dl	97 (4.0)	109 (4.6)
Creatinina sérica \geq 3.0 mg/dl	38 (1.6)	40 (1.7)
Potasio (K ⁺) > 5.5 mmol/L - nº/ nºtotal (%)	316/2386 (13.2)	361/2367 (15.3)
Potasio (K ⁺) > 6 mmol/L - nº/ nºtotal (%)	75/2386 (3.1)	101/2367 (4.3)
Angioedema	14 (0.6)	4 (0.2)
Efectos adversos hepáticos	151 (6.3)	178 (7.5)
Abandono del tratamiento por sus efectos adversos	(15.4)	(16.2)

Los pacientes de este estudio interrumpieron el tratamiento debido a los efectos adversos de este, en un 15.4 % si usaban S-V y en un 16.2 % cuando usaron valsartán.

Ocurrieron 380 (15.8%) eventos de hipotensión frente a 257 (10.8%) en S-V frente a valsartán, respectivamente. De manera que los pacientes tratados con el inhibidor dual del receptor de la angiotensina-neprilisina tenían más hipotensiones.

En las 3 diferenciaciones en cuanto a valores de creatinina, y los dos grupos de hiperpotasemia, los resultados fueron más bajos en el grupo sacubitrilo-valsartán. Es decir, los pacientes tratados con S-V tenían menos posibilidades de sufrir hiperpotasemia y aumento de los niveles de creatinina que los tratados con valsartán.

Los efectos adversos hepáticos ocurrieron en un 6.3% de los pacientes tratados con sacubitrilo-valsartán y en un 7.5% de los tratados solo con valsartán. Uno de los mayores inconvenientes del sacubitrilo fue el angioedema que produjo, afectando a 14 de los

pacientes frente a los 4 afectados en el grupo valsartán. Todos estos resultados quedan expuestos en la tabla 17. (53)

Tabla 18. Tabla comparativa de los ensayos EMPEROR, EMPAKIDNEY y DAPA HF. Elaboración propia a partir de (51–53)

SACUBITRILO-VALSARTÁN	S-V ₁ vs Enalapril PARADIGM HF	S-V ₂ vs Ramipril PARADISE HF	S-V ₃ vs Valsartán PARAGÓN HF
Muerte por causa cardiovascular (%)	13.3 vs 16.5	40.5 vs 36.5	8.5 vs 8.9
Muerte por cualquier causa (%)	17 vs 19.8	7.5 vs 8.5	14.2 vs 14.6
Afectación renal (%)	2.2 vs 2.6	11.6 vs 11.5	1.4 vs 2.7
Abandono del tratamiento por EA (%)	10.7 vs 12.3	12.6 vs 13.4	15.4 vs 16.2

En la tabla 18 se comparan los resultados comunes a los 3 ensayos analizados sobre el sacubitrilo-valsartán. Los resultados comparados son: muerte por causa cardiovascular, muerte por cualquier causa, afectación renal y abandono del tratamiento debido a los efectos adversos.

7. DISCUSIÓN

Hasta el año 2020, el manejo de la insuficiencia cardiaca se llevaba a cabo según lo establecido en las guías de 2016, mediante IECAS, ARA II y antagonistas de los mineralcorticoides, sin embargo, estos fármacos tenían diversos efectos adversos como la hiperpotasemia y el deterioro de la función renal, hecho que motivó a los investigadores a indagar acerca de nuevas terapias.(54) Los estudios se enfocaron en dos fármacos principales, el sacubitrilo-valsartán y los ISGLT2, usados para IC y diabetes respectivamente, terapias que debido a sus beneficios tanto renales como cardiovasculares decidieron estudiarse en más profundidad.

En la mayoría de los ensayos se comparaban los resultados cardiovasculares y renales de las nuevas terapias con respecto a los tratamientos clásicos. Por ejemplo, a nivel renal, en pacientes con ERC (enfermedad renal crónica) avanzada, el sacubitrilo-valsartán parecía un fármaco bastante seguro, que supliría las limitaciones de los IECAS en el tratamiento de la ERC avanzada. (41)

Fue el conjunto de estos estudios y los buenos resultados observados para ISGLT2 a nivel cardiorenal, lo que fomentó el nuevo papel terapéutico de estos, más allá de su indicación inicial, la diabetes. De la misma manera ocurrió con el sacubitrilo- valsartán, cuyos estudios abalaron beneficios evidentes respecto a enalapril o valsartán, entre otros. Todas estas conclusiones provocaron la incorporación de estos dos fármacos en las nuevas guías de tratamiento de insuficiencia cardiaca de 2021.

En este trabajo se han analizado 8 ensayos en profundidad, 5 para el grupo de ISGLT2 y 3 para el sacubitrilo-valsartán.

Los ISGLT2 son fármacos antidiabéticos, los 3 fármacos usados en España son: empagliflozina, dapagliflozina y canagliflozina. De manera que, he comparado cada uno de ellos con un grupo placebo (que incluía tratamiento de base para la IC como IECA, ARA II o diuréticos).

El estudio EMPEROR observó que los pacientes con tratamiento de base para la IC a los que se les añadía la empagliflozina, presentaban un 31% menos de riesgo de ser hospitalizados por IC y un 8% menos de riesgo de muerte cardiovascular que los del grupo placebo. Estos resultados podían observarse tanto en diabéticos como en no diabéticos. Los daños renales graves también fueron menores para empagliflozina, con un 1.6% versus un 3.1% cuando se usó placebo. Según los resultados de dicho estudio consideramos que la empagliflozina tenía más beneficios y menos efectos adversos que el grupo placebo, a excepción de las infecciones genitales y la hipotensión que fueron efectos adversos con mayor incidencia en el grupo tratado con empagliflozina.

En el ensayo EMPA KIDNEY se estudió a pacientes con ERC que estaban en riesgo de progresión de la enfermedad, su finalidad era comprobar los resultados que obtenían al comparar empagliflozina frente a placebo. Tras analizar en profundidad los resultados obtenidos, hemos descubierto que empagliflozina disminuyó el riesgo de progresión de la enfermedad renal o muerte por causa cardiovascular, en mayor medida que el placebo, teniendo esta un 28% menos de riesgo cardiorrenal que el control. Empagliflozina redujo el riesgo de progresión de la enfermedad renal o muerte por causas cardiovasculares en una amplia variedad de pacientes con ERC de riesgo, incluyendo tanto a pacientes diabéticos como sin diabetes, con una TFGe <30 ml/min/1.73m² y con una ratio albumina/creatinina bajo.

Por otra parte, la hospitalización por cualquier causa también fue un 14% menor para empagliflozina que para el grupo placebo. Los efectos adversos graves resultaron similares en ambos grupos.

Todos estos datos nos llevan a afirmar que los efectos en pacientes con ERC que usan empagliflozina son mejores, a nivel renal y cardiovascular que con el tratamiento habitual (inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona). Esto, sumado a los beneficios encontrados en el ensayo EMPEROR a nivel de hospitalizaciones y muertes por IC, nos ayuda a considerar la empagliflozina como una de las opciones más apropiadas de tratamiento para el síndrome cardiorrenal.

Si analizamos el ensayo DAPA HF, compara también pacientes que tenían insuficiencia cardíaca, pero en esta ocasión, además tenían una fracción de eyección reducida y usaban como tratamiento la dapagliflozina. Los resultados de este estudio también demostraron una reducción tanto del riesgo de hospitalización por IC como de las muertes, independientemente de que el paciente tuviera o no diabetes. En este caso, la diferencia del riesgo de muerte por causa cardiovascular fue aún más manifiesta que en el ensayo EMPEROR, siendo un 18% menor que en el grupo placebo. Añadir dapagliflozina también resultó ser más eficaz que el tratamiento de base en la reducción de los síntomas de IC según el KCCQ.

Uno de los puntos débiles de DAPA HF es que la muestra no era muy heterogénea, habiendo en ella relativamente pocos pacientes de avanzada edad con muchas comorbilidades. A pesar de esta limitación, muchos de los pacientes muestreados padecían enfermedad renal crónica y estaban siendo tratados con antagonistas de los mineralcorticoides y diuréticos, por tanto, se quería comprobar el efecto a nivel renal y de depleción de volumen que tenía el añadir dapagliflozina. Los resultados fueron beneficiosos al añadir el ISGLT2, ya que <8% de los pacientes presentó efectos adversos de esta índole y además, los efectos secundarios graves fueron significativamente menos frecuentes en el grupo placebo.

En el ensayo DAPA CDK se demostró que en pacientes con enfermedad renal crónica que eran o no diabéticos, el riesgo combinado de muerte por causas cardiovasculares o renales, enfermedad renal terminal o la disminución sostenida en la TFG estimada de $\geq 50\%$, fue significativamente menor para dapagliflozina que para placebo. La combinación de resultados demostró menores riesgos para dapagliflozina, pero a su vez, este menor riesgo se demostró de manera individual para cada resultado. Es decir, se observó menor riesgo de muertes cardiovasculares con dapagliflozina que con placebo. También disminuyó el riesgo de muertes renales si usábamos dapagliflozina. Los casos de enfermedad renal terminal volvieron a ser menores que para placebo. Por último, dapagliflozina también demostró mejores resultados en cuanto a la TFG estimada.

Se mantuvo el mismo perfil de seguridad que tenía hasta ahora la dapagliflozina, puntualizando que durante este ensayo no se produjo ningún caso de cetoacidosis diabética con el ISGLT2.

Los resultados de DAPA CDK nos llevan nuevamente a corroborar lo que se venía demostrando con los otros 3 ensayos estudiados, dapagliflozina al igual que empagliflozina, es una de las mejores opciones de tratamiento tanto para diabéticos como para no diabéticos con ERC. Esto, sumado a sus beneficios cardiovasculares ya demostrados en varios de los ensayos analizados, convierten a los ISGLT2 en una opción de tratamiento clave para el síndrome cardiorenal.

El 5º ensayo analizado fue el CANVAS, cuyos principales resultados fueron similares al resto de ISGLT2. El uso de canagliflozina suponía un menor riesgo de eventos cardiovasculares (muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal) que los que solamente tomaban placebo; sin embargo, al analizar cada uno de estos efectos por separado no se observaron diferencias significativas. Las hospitalizaciones por IC también se vieron disminuidas, aunque nuevamente de manera no significativa. A nivel renal se observó una disminución en la progresión de la albuminuria cuando se usaba la canagliflozina, además de un descenso en la necesidad de tratamiento sustitutivo o muerte por causa renal y una reducción del 40% en la TFG que se había estimado. Estos resultados sugerían la posibilidad de un beneficio con el uso de canagliflozina, pero lo cierto es que no fueron estadísticamente significativos los resultados encontrados.

Las reacciones adversas coincidieron con las conocidas con otros ISGLT2, aunque en este estudio en particular se observó en los pacientes tratados con canagliflozina respecto a placebo un mayor riesgo de amputación, sobre todo a nivel del dedo del pie o del metatarso. De manera que, debemos tener especial cautela a la hora de pautar dicho fármaco en pacientes con elevado riesgo de amputación.

Se observó un aumento del número de fracturas en los pacientes evaluados en el ensayo CANVAS, que posteriormente no se encontró en el ensayo CANVAS-R. No hay explicación evidente para esta diferencia entre ensayos, ya que ambos evaluaban lo mismo y usaron grupos de pacientes de características similares.

Después de analizar los 5 estudios anteriormente nombrados sobre el tratamiento con ISGLT2, concluimos que, todos demostraron superioridad frente al placebo a nivel de muertes y hospitalizaciones por IC. El beneficio renal también fue superior al placebo para los tres fármacos, aunque en el caso de canagliflozina, los resultados no fueron estadísticamente significativos. No podemos olvidar que a pesar de tener muy buenos resultados cardiorrenales también tienen sus inconvenientes, las infecciones genitales en el caso de la empagliflozina y las amputaciones para canagliflozina. Salvo estos dos efectos adversos que aparecen con mayor frecuencia en los pacientes en tratamiento con ISGLT2, no se han encontrado grandes diferencias en el resto de los efectos adversos.

En resumen, como todo fármaco, los ISGLT2 poseen efectos secundarios, pero en general, sus beneficios son mayores que sus inconvenientes, especialmente a nivel renal y cardiovascular. En general, son fármacos bastante seguros y con mejores resultados en cuanto a supervivencia y hospitalizaciones cardiovasculares, por tanto, en este contexto, consideramos que son de elección. (36)

Otro pilar importante en el tratamiento del síndrome cardiorenal es el sacubitrilo-valsartán. En los tres ensayos analizados para este fármaco, se comparan: S-V vs enalapril en PARADIGM HF; S-V vs ramipril en PARADISE HF y S-V vs valsartán en PARAGON HF.

Como ya hemos introducido, en el ensayo PARADIGM HF se compara sacubitrilo-valsartán con enalapril, fármaco perteneciente a la familia de los IECA, en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Es manifiesto que, en estudios previos, enalapril mejoró la supervivencia de estos pacientes, reduciendo el riesgo relativo de muerte en un 16%. Más adelante, se empezaron a añadir otros fármacos a los IECA, que

mejoraban aún más la supervivencia, como eran los antagonistas de los receptores de mineralcorticoides y los betabloqueantes. Por tanto, la finalidad del ensayo PARADIGM fue comprobar si el inhibidor de la neprilisina añadido al inhibidor del receptor de angiotensina tenía aun mejores resultados que enalapril o que enalapril unido a otros fármacos.

Según los resultados obtenidos en PARADIGM HF, al comparar a los pacientes tratados con LCZ696 (sacubitrilo-valsartán) con pacientes tratados con enalapril, se ha observado un menor riesgo de hospitalización y muerte en el primer grupo. También demostró mejores resultados a otros niveles, reduciendo el riesgo de muerte por cualquier causa y mejorando los síntomas de la IC. Estos beneficios del S-V por encima del enalapril fueron muy significativos y evidentes desde el inicio del ensayo.

El amplio espectro de seguridad del S-V, hizo que el abandono del tratamiento por efectos adversos fuera menos al observado en los pacientes tratados con enalapril. Ciertamente, que en el grupo de S-V se observaron más hipotensiones y angioedemas no graves que el enalapril, pero, no se relacionó con un mayor riesgo de angioedemas graves. También, tuvo menos casos de insuficiencia renal, tos e hiperpotasemia que el grupo tratado con el IECA.

En segundo lugar, examiné el ensayo PARADISE HF, cuyo objetivo fue demostrar que sacubitrilo-valsartán era superior a ramipril para prevenir la insuficiencia cardíaca de nueva aparición en pacientes que habían sufrido infarto de miocardio previo. Para ello, se eligieron pacientes con infarto de miocardio complicado con FEVI reducida, y/o congestión pulmonar, pero que no tenían antecedentes de IC.

Los resultados obtenidos en este estudio fueron que el inhibidor de la neprilisina y angiotensina no disminuyó el riesgo de padecer IC incidente (representado en primera hospitalización por IC o primer episodio ambulatorio de IC sintomática) o de muerte por causas cardiovasculares.

En lo que a efectos adversos se refiere, ambos grupos estuvieron equilibrados, no demostrándose beneficio de uno sobre otro. Tampoco se determinaron diferencias sobre su seguridad como fármacos a nivel hepático o renal.

En ensayos anteriores, se observó que sacubitrilo-valsartán disminuyó el riesgo de muerte por causas cardiovasculares y de hospitalización por IC en pacientes que presentaban IC con fracción de eyección reducida. La necesidad de seguir investigando llevó a la realización del ensayo PARAGON HF, donde, a pesar de que los resultados sugieren beneficios del S-V frente a valsartán, no se pudieron demostrar de manera significativa estos efectos en personas con insuficiencia cardiaca cuya fracción de eyección estaba conservada ($FE \geq 45\%$).

La afectación renal fue menor para sacubitrilo-valsartán que para el ARA II.

Coincidiendo con el ensayo PARADIGM HF, se observaron más resultados de angioedema e hipotensión. Se manifestó a su vez una incidencia menor de hiperpotasemia.

La gran limitación de PARAGON HF fue estudiar a pacientes con fracciones de eyecciones muy reducidas, de manera que los investigadores sugieren que para futuros ensayos se analice un perfil de paciente con la fracción de eyección mínimamente reducida.

Por tanto, concluimos tal y como afirma el ensayo PARADIGM HF, que el sacubitrilo-valsartán es más eficaz con diferencia, a pesar de su mayor riesgo de angioedemas e hipotensiones con respecto al IECA. Este riesgo aumentado también se puso de manifiesto en el ensayo PARAGON HF, cuyos resultados cardiovasculares también fueron mayores para S-V que para valsartán, pero no fueron significativos. Sin embargo, en PARAGON HF, se demostró menor afectación renal de sacubitrilo-valsartán frente a valsartán. El ensayo PARADISE HF no demostró ningún tipo de superioridad de S-V ni a nivel cardiovascular ni con respecto a los efectos secundarios.

8. CONCLUSIONES

1. Se debe considerar usar empagliflozina y dapagliflozina como nuevos fármacos de elección en pacientes con IC (con o sin diabetes), debido a sus mejores resultados a nivel de muertes, hospitalizaciones y a su beneficio renal con respecto al placebo.
2. Se han podido observar beneficios renales y cardiovasculares en pacientes con ERC cuando se usaba empagliflozina, por lo que se recomienda hacer hincapié en el uso de la empagliflozina para tratar el síndrome cardiorrenal.
3. Los resultados para dapagliflozina apuntan que el ISGLT2, es una buena opción de tratamiento para ERC con o sin diabetes. Esto, unido a los esperanzadores beneficios cardiovasculares, debe hacernos reconsiderar el lugar de la dapagliflozina como tratamiento del síndrome cardiorrenal.
4. Tras comparar canagliflozina con el grupo placebo, no se pudo demostrar ni superioridad ni inferioridad estadísticamente significativa, y, además, siendo conocedores de su riesgo aumentado de amputaciones, resultaría interesante ampliar los estudios con canagliflozina para así comprobar su validez como tratamiento del SCR.
5. Sacubitrilo-valsartán resulta más beneficioso para tratar IC que enalapril en cuanto a impacto cardiorrenal, además de provocar menos efectos secundarios que el IECA. Es por ello, que los resultados sugieren un futuro cambio en las opciones de tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome: An Overview. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018 Sep 1;25(5):382–90.
2. Kumar U, Wettersten N, Garimella PS. Cardiorenal Syndrome: Pathophysiology. *Cardiol Clin.* 2019 Aug 1;37(3):251–65.
3. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019 Apr 16;139(16):E840–78.
4. Ronco C, Di Lullo L. Cardiorenal syndrome. *Heart Fail Clin.* 2014;10(2):251–80.
5. Merhaut S, Trupp RJ. Cardiorenal dysfunction. *AACN Adv Crit Care.* 2010 Oct;21(4):357–64.
6. Uduman J. Epidemiology of Cardiorenal Syndrome. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018 Sep 1;25(5):391–9.
7. Górriz Teruel JL, Beltrán Catalán S. Valoración de afección renal, disfunción renal aguda e hiperpotasemia por fármacos usados en cardiología y nefrotoxicidad por contrastes. *Rev Esp Cardiol.* 2011 Dec;64(12):1182–92.
8. di Lullo L, Floccari F, Granata A, D’Amelio A, Rivera R, Fiorini F, et al. Ultrasonography: Ariadne’s Thread in the Diagnosis of the Cardiorenal Syndrome. *Cardiorenal Med.* 2012;2(1):11–7.
9. Leite A de M, Gomes BF de O, Marques AC, Petriz JLF, Albuquerque DC, Spinetti PP de M, et al. Acute cardiorenal syndrome: Which diagnostic criterion to use and what is its importance for prognosis? *Arq Bras Cardiol.* 2020 Jul 1;115(1):127–33.
10. Orvalho JS, Cowgill LD. Cardiorenal Syndrome: Diagnosis and Management. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 2017 Sep 1;47(5):1083–102.
11. Shrestha K, Tang WHW. Cardiorenal syndrome: Diagnosis, treatment, and clinical outcomes. *Curr Heart Fail Rep.* 2010 Dec;7(4):167–74.
12. Raina R, Nair N, Chakraborty R, Nemer L, Dasgupta R, Varian K. An Update on the Pathophysiology and Treatment of Cardiorenal Syndrome. *Cardiol Res.* 2020;11(2):76–88.

13. Shchekochikhin D, Schrier RW, Lindenfeld J. Cardiorenal syndrome: Pathophysiology and treatment. *Curr Cardiol Rep.* 2013 Jul 1;15(7):380.
14. Kokko JP. Site and Mechanism of Action of Diuretics. *Am J Med.* 1984 Nov 5;77(5A):11–7.
15. Greger R, Schlatter E. Cellular Mechanism of the Action of Loop Diuretics on the Thick Ascending Limb of Henle’s Loop. *Klin Wochenschr.* 1983 Oct 17;61(20):1019–27.
16. Feig PU. Cellular Mechanism of Action of loop Diuretics: Implications for Drug Effectiveness and Adverse Effects. *Am J Cardiol.* 1986 Jan 24;57(2):14A–19A.
17. Qavi AH, Kamal R, Schrier RW. Clinical use of diuretics in heart failure, cirrhosis, and nephrotic syndrome. *Int J Nephrol.* 2015;2015:975934:1–9.
18. Tamargo J, Segura J, Ruilope LM. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 2: Loop diuretics and potassium-sparing agents. *Expert Opin Pharmacother.* 2014 Apr;15(5):605–21.
19. Sica DA, Carter B, Cushman W, Hamm L. Thiazide and loop diuretics. *J Clin Hypertens.* 2011 Sep;13(9):639–43.
20. Diaz-Maroto S. Inhibidores de la enzima angiotensina convertasa (IECA). *Farmacología e indicaciones terapéuticas.* *Offarm.* 2000 Mar;19(3):80–8.
21. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Documento de Consenso de Expertos sobre el uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en la enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2004 Dec;57(12):1213–32.
22. Robert W. Piepho. Overview of the angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Am J Health Syst Pharm.* 2000 Oct;57(1):S3–7.
23. Gorostidi Pérez M, Concejo Alfaro B, Prieto Díaz MÁ, Marín Iranzo R. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Una revisión farmacoterapéutica. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2002 Jan;19(3):129–38.
24. Chuasuwan A, Kellum JA. Cardio-Renal Syndrome Type 3: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. *Semin Nephrol.* 2012 Jan;32(1):31–9.
25. Kazory A. Peritoneal dialysis for chronic cardiorenal syndrome: Lessons learned from ultrafiltration trials. *World J Cardiol.* 2015 Jul 26;7(7):392–6.

26. Verma D, Firoz A, Garlapati SKP, Sai Charaan Reddy Sathi T, Haris M, Dhungana B, et al. Emerging Treatments of Cardiorenal Syndrome: An Update on Pathophysiology and Management. *Cureus*. 2021 Aug 17;13(8):e17240.
27. Thomas S. Metkus. Marcapasos cardiaco. In: David C. Dugdale, Brenda Conaway, editors. *Enciclopedia Médica ADAM* [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 4]. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007369.htm>
28. Androutsakos T, Nasiri-Ansari N, Bakasis AD, Kyrou I, Efstathopoulos E, Randeva HS, et al. SGLT-2 Inhibitors in NAFLD: Expanding Their Role beyond Diabetes and Cardioprotection? *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 1;23(6):3107.
29. Giugliano D, Longo M, Scappaticcio L, Caruso P, Esposito K. Sodium–glucose transporter-2 inhibitors for prevention and treatment of cardiorenal complications of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Jan 11;20:17.
30. Morillas C. Posicionamiento en guías nacionales e internacionales de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2. *Med Clin (Barc)*. 2016 Nov 1;147:49–53.
31. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015 Jan;75(1):33–59.
32. Pistelli L, Parisi F, Correale M, Cocuzza F, Campanella F, de Ferrari T, et al. Gliflozins: From Antidiabetic Drugs to Cornerstone in Heart Failure Therapy—A Boost to Their Utilization and Multidisciplinary Approach in the Management of Heart Failure. *J Clin Med*. 2023 Jan 3;12(1):379.
33. Karpushev A V., Mikhailova VB, Klimenko ES, Kulikov AN, Ivkin DY, Kaschina E, et al. SGLT2 Inhibitor Empagliflozin Modulates Ion Channels in Adult Zebrafish Heart. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 23;23(17):9559.
34. Zanolì L, Granata A, Lentini P, Rastelli S, Fatuzzo P, Rapisarda F, et al. Sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors in chronic kidney disease. *Scientific World Journal*. 2015 Feb 15;2015:317507.
35. Miranda C, Egocheaga MI. Guía Práctica de uso de los ISGLT2 en diabetes mellitus tipo 2 [Internet]. *Farmalia Comunicación SL*; 2020 [cited 2023 Feb 21]. Available from:

- https://semg.es/images/documentos/20201211_Guia_uso_isglt2_Diabetes_rev.%203.pdf
36. Scheen AJ. An update on the safety of SGLT2 inhibitors. *Expert Opin Drug Saf.* 2019 Apr;18(4):295–311.
 37. Takenaka T, Ohno Y, Suzuki H. Impacts of sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors on central blood pressure. *Diab Vasc Dis Res.* 2018 Mar;15(2):154–7.
 38. Takenaka T, Kishimoto M, Ohta M, Tomonaga O, Suzuki H. Sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors reduce evening home blood pressure in type 2 diabetes with nephropathy. *Diab Vasc Dis Res.* 2017 May;14(3):258–61.
 39. Duarte Vera YC, Cáceres Vinuesa S V., Daher Nader JE, Lara Terán JF. A novel agent in the treatment of heart failure with depressed systolic function. *Arch Cardiol Mex.* 2018 Oct;88(4):287–97.
 40. Singh JSS, Burrell LM, Cherif M, Squire IB, Clark AL, Lang CC. Sacubitril/valsartan: Beyond natriuretic peptides. *Heart.* 2017 Oct;103(20):1569–77.
 41. Pascual-Figal D, Bayés-Genis A, Beltrán-Troncoso P, Caravaca-Pérez P, Conde-Martel A, Crespo-Leiro MG, et al. Sacubitril-Valsartan, Clinical Benefits and Related Mechanisms of Action in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. A Review. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Nov 11;8:754499.
 42. Docherty KF, Vaduganathan M, Solomon SD, McMurray JJV. Sacubitril/Valsartan: Neprilysin Inhibition 5 Years After PARADIGM-HF. *JACC Heart Fail.* 2020 Oct;8(10):800–10.
 43. Huet F, Akodad M, Kalmanovitch E, Adda J, Agullo A, Batistella P, et al. Potential Uses of Sacubitril/Valsartan: Need for Data on Efficacy and Safety. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2019 Feb;19(1):1–10.
 44. CHMP. ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.
 45. Cheng S, Zhou T, Yu L, Chen Y, Zhang Z, Wang J, et al. The Effect of Sacubitril/Valsartan Treatment on Cardiac and Renal Functions of a Patient With Cardiorenal Syndrome Type 4 and Stage 5 CKD After More Than Three Years of Follow-Up. *Front Med (Lausanne).* 2022 Mar 11;9:817833.

46. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1413–24.
47. Herrington W.G, Staplin N., Wanner C., Green J.B., Hauske S.J., et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023 Jan 12;388(2):117–27.
48. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):1995–2008.
49. Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1436–46.
50. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):644–57.
51. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2014 Sep 11;371(11):993–1004.
52. Pathak P. Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor in Acute Myocardial Infarction. *J Assoc Physicians India.* 2022 Apr;70(4):11–2.
53. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019 Oct 24;381(17):1609–20.
54. Sionis A, Sionis Green A, Manito Lorite N, Bueno H, Coca Payeras A, Díaz Molina B, et al. Comentarios a la guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol.* 2016 Dec;69(12):1119–25.



Sara
Bermejo
Martínez

¿Son los isglt2 y el sacubitrilo-valsartán mejores que los fármacos clásicos en el tratamiento del síndrome cardiorenal?

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El síndrome cardiorenal es un trastorno fisiopatológico del corazón y los riñones. A pesar de existir una amplia variedad de opciones de tratamiento (diuréticos, IECAS, ARA II, etc.) hay pacientes cuyos beneficios cardiorenales se han visto incrementados al asociar un ISGLT2 o al sustituir IECAS por S-V. Es por tanto el objetivo principal de este trabajo, demostrar la superioridad de estos fármacos frente a los tratamientos clásicos.

MATERIAL Y MÉTODOS



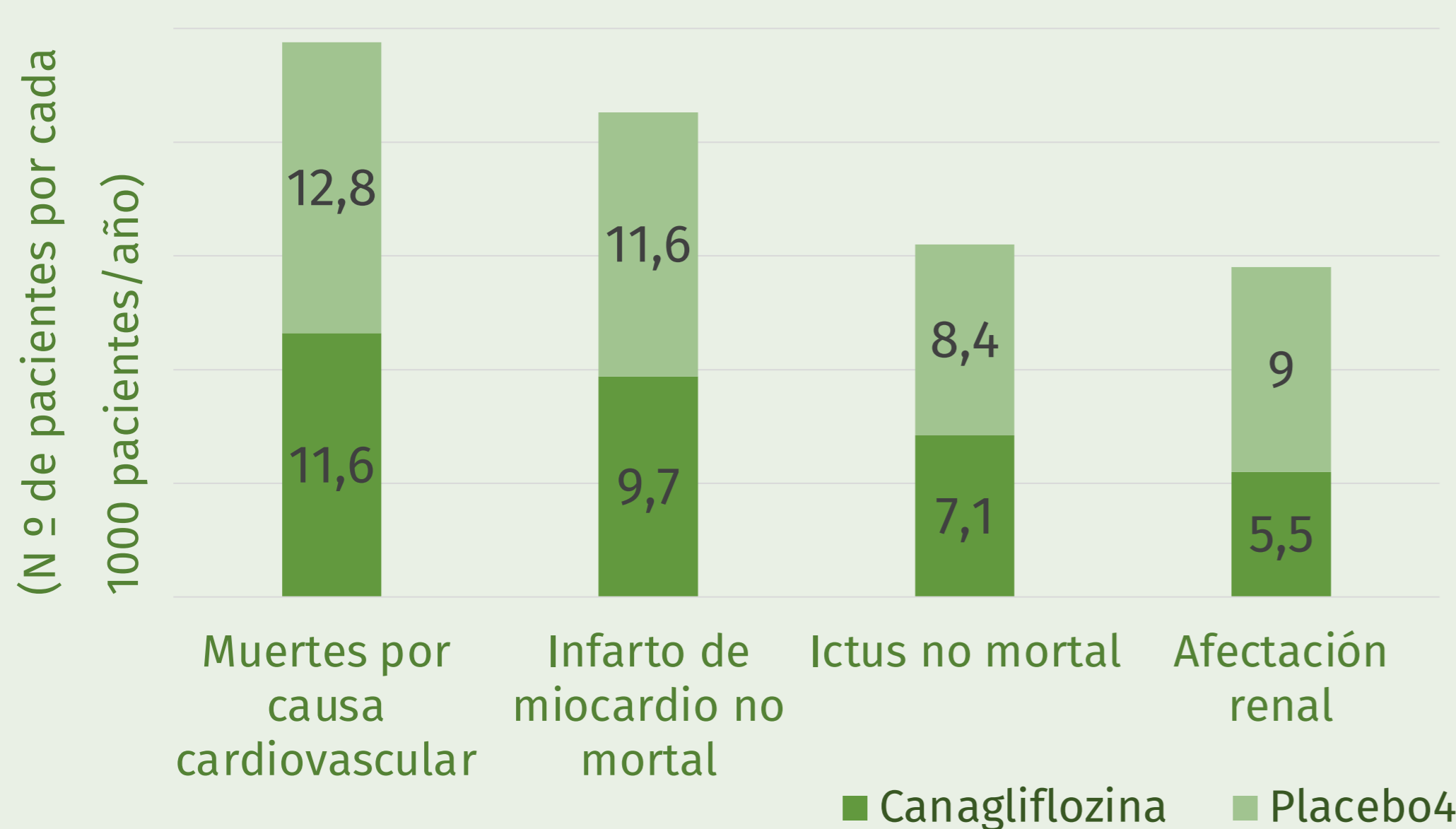
Se ha llevado a cabo una revisión sistemática sobre los ISGLT2 y el sacubitrilo-valsartán consultando las bases de datos Pubmed, Google Scholar y ClinicalTrials. Mediante combinaciones de varias palabras clave, de una búsqueda inicial de 3000 resultados finalmente se seleccionaron 8 ensayos que he estudiado en profundidad.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

ISGLT2	Empagliflozina ₁ vs placebo ₁ EMPEROR	Empagliflozina ₂ vs placebo ₂ EMPAKIDNEY	Dapagliflozina ₁ vs placebo ₃ DAPA HF
Muerte por causa cardiovascular (%)	10 vs 10.8	1.8 vs 2.1	9.6 vs 11.5
Hospitalización por IC (%)	13.2 vs 18.3	---	9.7 vs 13.4
Afectación renal (%)	1.6 vs 3.1	11.6 vs 15.2	1.2 vs 1.6

En conjunto, todos los ISGLT2 demostraron superioridad frente al placebo a nivel de muertes y hospitalizaciones por IC.

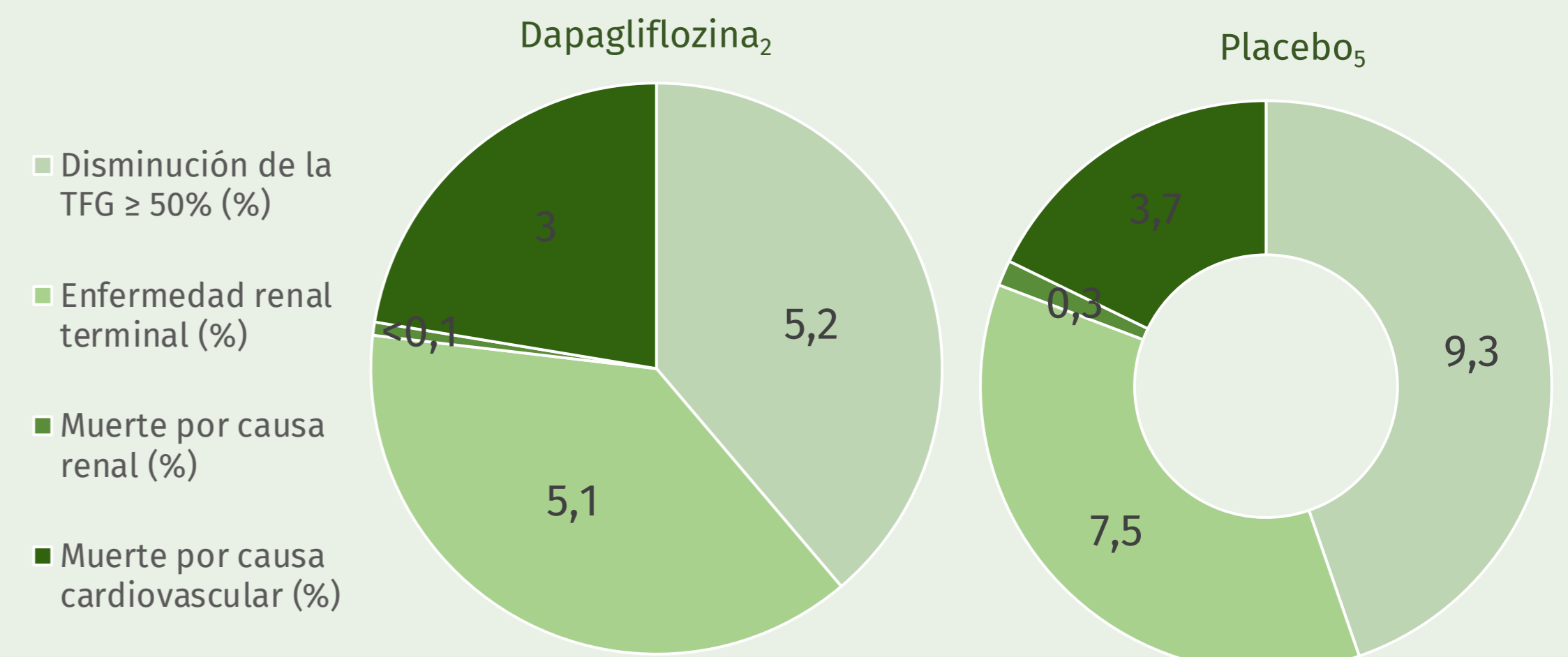
Canagliflozina vs placebo₄



El beneficio renal también fue superior al placebo para los tres fármacos estudiados, aunque en el caso de canagliflozina, los resultados no fueron estadísticamente significativos.

Los ISGLT2 también poseen efectos secundarios, siendo los más llamativos las infecciones genitales y las amputaciones.

A pesar de sus EA, son fármacos bastante seguros y con mejores resultados para supervivencia y hospitalizaciones cardiovasculares, por tanto, en este contexto, son de elección.



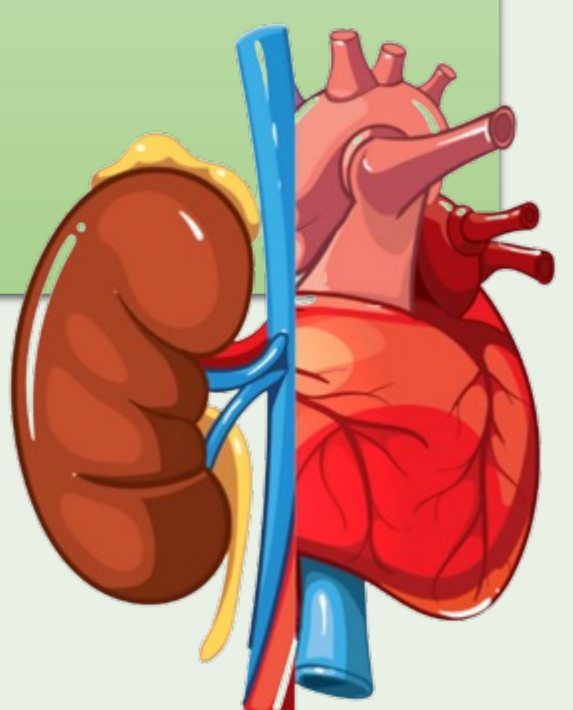
El ensayo DAPA CDK demuestra que dapagliflozina es una de las mejores opciones de tratamiento tanto para diabéticos como para no diabéticos con ERC.

SACUBITRILIO-VALSARTÁN	S-V ₁ vs Enalapril	S-V ₂ vs Ramipril	S-V ₃ vs Valsartán
Muerte por causa cardiovascular (%)	13.3 vs 16.5	40.5 vs 36.5	8.5 vs 8.9
Muerte por cualquier causa (%)	17 vs 19.8	7.5 vs 8.5	14.2 vs 14.6
Afectación renal (%)	2.2 vs 2.6	11.6 vs 11.5	1.4 vs 2.7
Abandono del tratamiento por EA (%)	10.7 vs 12.3	12.6 vs 13.4	15.4 vs 16.2

La máxima eficacia de sacubitrilo-valsartán, fue con demostrada en PARADIGM HF (S-V vs enalapril), a pesar de su mayor riesgo de angioedemas e hipotensiones con respecto al IECA. El ensayo PARADISE HF (S-V vs ramipril) no demostró ningún tipo de superioridad de S-V ni a nivel cardiovascular ni con respecto a los efectos secundarios. El ensayo PARAGON HF (S-V vs valsartán), demostró menor afectación renal de sacubitrilo-valsartán frente a valsartán.

CONCLUSIONES

- Se debe considerar, usar empagliflozina y dapagliflozina como nuevos fármacos de elección en pacientes con IC.
- Propongo que las futuras investigaciones se amplíen para dapagliflozina y empagliflozina.
- Los resultados de S-V frente a enalapril sugieren un futuro cambio en las opciones de tratamiento de la insuficiencia cardiaca.



REFERENCIAS