CARRERA DE ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

FACULTAD DE MEDICINA DE LA
UNIVERSIDAD ABIERTA
INTERAMERICANA

CICLO 2019-2021

TEMA

MECANISMOS DE ACCIÓN Y BENEFICIO CLÍNICO DE LOS INHIBIDORES DE LOS RECEPTORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 (ISGLT-2) EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA

ALUMNO: DRA. MILENA MEZA VISBAL
TUTOR: DR. RUBEN MAYER

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....5
2. METODOLOGÍA.....7
3. EPIDEMIOLOGÍA.....8
4. ASPECTOS TEORICOS.....11
   4.1. FISIOLOGÍA APLICADA.....11
   4.2. FISIOPATOLOGÍA.....13
5. DIABETES MELLITUS TIPO 2 E INSUFICIENCIA CARDÍACA.....15
6. MECANISMOS DE PROTECCIÓN CARDIOVASCULAR POR ISGLT-2.....17
7. MECANISMOS DE PROTECCIÓN RENAL POR ISGLT-2….....20
8. INSUFICIENCIA CARDÍACA E ISGLT-2….....22
   8.1. IC CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA E ISGLT-2….....24
   8.2. IC CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA E ISGLT-2… 26
   8.3. IC CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN INTERMEDIA E ISGLT-2.....28
9. DISCUSIÓN.....30
10. CONCLUSIONES.....32
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....33
12. GRÁFICOS Y TABLAS.....40
13. AGRADECIMIENTOS.....44

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular Disease AJMC: American Journal of Managed Care
AJP: American Journal of Physiology ATP: Adenosin trifosfato
ARM: Antagonista de los Receptores Mineralocorticoides
ARNI: Inhibidor de la NeprilisIna y del Receptor de Angiotensina BB: Beta Bloqueador
CR: Circulation Respiratory
CRC: Clinical Research in Cardiology CrCl: Creatinine Clearance
CV: Cardiovascular
DELIVER: Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure
DOM: Diabetes Obesity and Metabolism EAP: Enfermedad Arterial Periférica EJH: European Journal Heart
EMPA-REG: Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure Across the Spectrum of Cardiovascular Risk
EMPERIAL: EMPagliflozin compared with Placebo on Execise Ability and heart failure symptoms.
EMPEROR-Preserved: EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure with Preserved Ejection Fraction
EPICA: Epidemiology of Heart Failure and Learning ESC: European Society of Cardiology 3
FDA: Food and Drugs Administration
FEY: Fracción de Eyección
FRBM: Free Radical Biology and Medicine JCI: The Journal of Clinical Invetigation HF: Heart Failure Reviews
HR: Hazard Ratio
HTA: Hipertensión Arterial IC: Insuficiencia Cardíaca
ICFEp: Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección preservada ICFEi: Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección intermedia ICFEr: Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección reducida IECA: Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina
IL-6: Interleuciina 6
ISGLT2: Inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 ISH: Intercambiador sodio-hidrogenión
JACC: Journal of The American College of Cardiology JCP: Journal of

Celular of Physiology

LDL: Low Density Lipoprotein

MCE: Metabolism Clinical and Experimental NEJM: New England Journal of Medicine

PARAGON: Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor with Angiotensin Receptor Blocker Global Outcomes in HFpEF

PEP CFH: The perindopril in elderly people with chronic heart failure study

PFGA: Productos Finales de Glicación Avanzada

RN: Revista de nefrología de la Sociedad Española de Nefrología 4 SAC: Sociedad Argentina de Cardiología

SRAA: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona RRR: Reducción del Riesgo Relativo

TCP: túbulo contorneado proximal TCD: túbulo contorneado distal TLR4: Toll like receptor 4

TFGe: Tasa de filtración glomerular por MDRD UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas que en el siglo XXI se ha considerado como una de las principales amenazas para la salud de la población general, ya que su prevalencia ha aumentado en asociación con la obesidad. El número creciente de casos de diabetes ha llevado a que el término “epidemia” sea cada vez más frecuentemente utilizado al referirse a esta condición.

Los principales ensayos, entre los que se incluye el ADVANCE y UKPDS, han demostrado que la mejoría del control glucémico se acompaña de una reducción a largo plazo del riesgo de complicaciones tanto micro como macrovasculares, incluyendo a los pacientes con manifestaciones cardiovasculares presentadas y hasta en un tercio de la población estudiada (1-2).

Hasta hace no muchos años, el control glucémico mediante los hipoglucemiante disponibles si bien había demostrado beneficio en la reducción de las complicaciones microvasculares no había logrado un impacto sobre las complicaciones macrovasculares. Sin embrago, desde el 2012 se comenzaron a investigar una nueva línea de fármacos antidiabéticos orales, los inhibidores de los receptores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT-2) inicialmente en modelos animales y luego en población humana con diabetes mellitus tipo 2 (3); para lo cual fue necesario tener conocimiento previo acerca del transporte de glucosa dependiente de sodio a nivel renal.

Finalmente en 2015 se publica el EMPAREG-OUTCOME, primer estudio con un ISGLT-2 que demuestra reducción de la mortalidad cardiovascular y de las internaciones por insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes y enfermedad cardiovascular previa.

El efecto beneficioso sobre la incidencia de insuficiencia cardíaca dirigió la atención y la investigación de estas drogas en esta patología crónica y progresiva de prevalencia crecientes y estrecha relación con la diabetes desde el punto de vista fisiopatológico .

A este ensayo clínico le sucedieron otros para explorar el beneficio de estas drogas en diferentes escenarios clínicos, se formaron equipos multidisciplinarios para fortalecer el desarrollo académico y se realizaron consensos que finalmente llevaron a la modificación de las guías de práctica clínica.

El presente trabajo desarrolla en detalle las investigaciones llevadas a cabo en los últimos años con los inhibidores de los receptores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT-2), su impacto en la disminución de eventos a corto y largo plazo, y su importancia en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2.

2. METODOLOGÍA

Con motivo de la realización de esta monografía, se llevó a cabo una revisión en los principales motores de búsqueda en la literatura médico-científica como, UptoDate, Embase, pubmed, ,Google Scholar y Cochrane, utilizando como palabras claves: cardiovascular and renal benefits of sglt-2 inhibitors y diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease, cardiovasuclar disease and SGLT2 inhibitors, pathophisioloy of SGLT-2 inhbitors, mechanisms of SGLT2 inhbitors, sodium- glucose cotransporter-2 inhibitors and heart failure, y se restringió la búsqueda a los idiomas inglés y español.

Para profundizar en los conceptos fisiológicos y fisiopatológicos, se revisaron los textos clásicos como el Tratado de Cardiología de Braunwald, el Tratado de fisiología Médica de Guyton y Hall, y artículos con experimentación en los inicios del estudio de los receptores de sodio-glucosa tipo 2. Los artículos que fueron seleccionados se encuentran publicados en las revistas médicas más relevantes del mundo entre los años 1995 y 2021, Estas incluyen, The Lancet, Circulation, JACC, AHA, ESC, HF, EJH, CRC, SAC, JCP, NEJM, Diabetología, AJC, entre otras.

3. EPIDEMIOLOGÍA

En las últimas décadas, producto de la investigación científica, han surgido diferentes fármacos que han logrado controlar la progresión, disminuir la mortalidad y el número de hospitalizaciones y mejorar de la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, la tasa de mortalidad sigue siendo muy elevada lo que hace necesario la identificación precoz de los factores de riesgo y la detección temprana de la enfermedad a fin de poder cambiar el curso natural de la enfermedad y por ende reducir su incidencia (4).

La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico complejo que constituye un importante problema de salud pública ya que afecta alrededor de 26 millones de personas en el mundo y ocasiona enormes gastos que en el 2012 ascendió a 31 billones de dólares lo que representa más del 10% del gasto total de salud para enfermedades cardiovasculares en Estados Unidos (4). En 1990 se realizó en Portugal el estudio EPICA que demostró que la prevalencia de insuficiencia cardíaca en la población se incrementa con la edad, siendo de 1,36% en el grupo de 25-49 años y de hasta 16.14% en >90 años (5), mientras que en Sudamérica la prevalencia ronda el 1% de la población (6). En la India se estima que afecta a 1.3 a 4.6 millones de personas, y en china a 4.2 millones de personas con una prevalencia estimada de 1.3% (6).

En Argentina, a pesar de las limitaciones en el registro de casos, la estadística es muy similar a Latinoamérica con una prevalencia aproximadamente del 1-1,5% de la población, con una edad promedio de 67,7 años y con predominio del sexo femenino. La cardiopatía isquémica fue la etiología más representativa de la insuficiencia cardíaca (39%), esto probablemente por el bajo registro epidemiológico, según indica el consenso descripto para el 2016 (7), y representa la primera causa de muerte cardiovascular.

En el registro ARGEN- IC, concluido en el año 2020 y que incluyó 909 pacientes de 18 provincias, la edad promedio fue mayor respecto al 2016 (72.2 años), y predominó en el sexo masculino con un 60.5%, de los cuales 33% eran diabéticos, en el 26% de los casos la etiología fue isquémico-necrótica (17% tenían infarto previo), y 31% eran portadores de fibrilación auricular y (8).

En comparación a los países desarrollados el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes en nuestra región se encuentran por debajo de las metas recomendadas, lo que sumado a las dificultades para el acceso al sistema de salud hacen que se conviertan en verdaderos aspectos a tener en cuenta a fin de mejorar las estrategias de salud pública (8).

El estudio OPTIMIZE-HF, demuestra que no hubo diferencia significativa en mortalidad de 60-90 días entre los pacientes con insuficiencia cardíaca con función ventricular preservada vs reducida (9.5% vs 9.8 respectivamente), sí en cambio en la mortalidad hospitalaria (3.9% vs 2.9% respectivamente) (9). Tampoco se registraron diferencias en el número de hospitalizaciones (29.2% vs 29.9% respectivamente).
Por otro lado, se estima que 462 millones de personas en el mundo tienen diagnóstico de diabetes mellitus, convirtiéndose así para el 2017 en la novena causa principal de muerte en el mundo con una participación aún mayor en la población añosa (10).

En Argentina el 12,7% de la población adulta tiene diabetes mellitus tipo II, promedio que asciende al 20% en mayores de 65 años (11). Al compartir la diabetes muchos procesos fisiopatológicos con la insuficiencia cardíaca, se explica la relación epidemiológica existente entre ambos así como la prevalencia creciente de esta combinación, no solamente en el área hospitalaria sino también ambulatoria (11). En un estudio llevado a cabo en Estados Unidos en 2009 se concluyó que los pacientes diabéticos tienen 112% más riesgo de presentar insuficiencia cardíaca en comparación a la población general (12).

Se necesita una comprensión clara de los datos relevantes en este marco conceptual para poder entender estas dos patologías por separado y, aún más importante, la combinación de las mismas para así diseñar políticas y

estrategias de prevención cardiovascular. Impulsar la investigación en los países en vía de desarrollo y caracterizar de manera precisa esta población permitiría abordar de manera más efectiva este gran problema desde un punto de vista más holístico.

4. ASPECTOS TEÓRICOS

4.1. FISIOLOGÍA APLICADA

Los riñones son uno de los principales órganos responsables de la homeostasis de la glucosa a través de la filtración glomerular y la reabsorción por el túbulo contorneado proximal (TCP). Para esto filtra 180 gr de glucosa en 24 horas la cual es reabsorbida en más del 99%; un 90% es reabsorbida por el segmento S1 y el 10% restante por el segmento S3 del TCP. Dado que la glucosa no es capaz de difundir de manera directa a la célula, existen dos grupos proteínicos que se encargan de transportarla: los transportadores de glucosa (GLUT) y los cotransportadores de sodio-glucosa (SGLT).

El grupo de los GLUT se subdivide en tres clases de acuerdo a su nivel de afinidad en distintos órganos, a la capacidad de sensado de la glucosa, a la movilidad, y a si hacen parte o no del transporte de otros azúcares como la fructosa (13). Por ejemplo, el GLUT 1 involucrado en el transporte de glucosa estimulada por insulina en el músculo esquelético, o el GLUT 2 presente en la mucosa el intestino delgado (13). A través de la investigación de estas moléculas se podría obtener información muy valiosa ya que el papel metabólico del que forman parte podría ser de utilidad terapéutica en pacientes con trastornos celulares específicos.

El grupo de los SGLT está situado en el epitelio cilíndrico del intestino y en el epitelio de los túbulos renales (tanto proximal como distal) y su función consiste en reabsorber la glucosa desde el lumen intestinal hacia la mucosa y desde los túbulos hacia los capilares peritubulares respectivamente. Cotransporta 2 moléculas de sodio y una de glucosa (13). Existen 6 tipos en este grupo:

- Transportador sodio-glucosa tipo 1: localizados principalmente en el epitelio intestinal, sin embargo, el 10% de los mismos son expresados en el TCP. Son los principales transportadores de

monosacáridos como la glucosa, fructosa, manosa y galactosa.

- Transportador sodio-glucosa tipo 2: Mayormente localizado en el riñón, aunque una baja proporción está en el intestino.
- Transportador sodio-glucosa tipo 3: se encuentran en el músculo esquelético, el sistema nervioso central, plexos nerviosos submucosos y mioentéricos de la placa motora. Al parecer no transporta glucosa, sino que actúa como sensor de impulsos nerviosos.
- Transportador sodio-glucosa 4-5-6: se encuentran principalmente en el intestino y el riñón y son capaces de transportar otros monosacáridos como la manosa (14).

Los SGLT transportan glucosa que es aprovechada por el gradiente de energía ante la reabsorción de sodio durante el filtrado glomerular (transporte activo secundario), lo que implica la existencia de una bomba que requiere consumo de ATP para este fin (15) Ver Figura 1.

Al haber reabsorción de sodio, hay también absorción pasiva del cloruro igualmente impulsado por el gradiente electroquímico resultante de la luz de túbulo. Este mecanismo reduce la concentración de cloruro hacia el túbulo distal por lo que aumenta su posterior reabsorción en el proceso de retroalimentación ascendente del asa de Henle. Como resultado de esto, la proporción de iones es equilibrada en relación al sodio y la glucosa en el TCP; es por esto que no permite que se active el sistema simpático a corto o a largo plazo (15).

Los SGLT no solo actúan en el transporte de glucosa sino también de vitaminas, aminoácidos y osmolitos a través de los segmentos S1 y S2 de la membrana de los túbulos proximales renales en los que se reabsorbe el 90% del total y en su segmento S2 el 10% restante (16).

Los inhibidores del transportador sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT-2), se unen de manera competitiva, reversible y selectiva que, al bloquear el flujo a través de sus canales aumenta la excreción renal de sodio y glucosa.

4.2. FISIOPATOLOGÍA

La concentración y el creatinne clearance (CrCl) son fundamentales, ya que de esto depende directamente la glucosa que puede ser reabsorbida por el riñón. Cuando sobrepasa el límite de estas dos variables o al no haber adaptación suficiente a la hiperglucemia, hay presencia de glucosuria. Sin embargo, en el curso natural de la enfermedad la diabetes puede llevar a la disminución de la tasa de filtración glomerular por diferentes mecanismos y de esta forma el riñón puede tolerar concentraciones plasmáticas de glucosa mucho más elevadas. Es por estos motivos que mientras que una persona sana tiene capacidad de reabsorber 352-375 mg/min de glucosa, un paciente diabético puede reabsorber hasta 419 mg/min gracias a la adaptación por parte del glomérulo (17).

Otro objeto de investigación es el receptor intercambiador sodio-hidrogenión (ISH), que tiene una isoforma en el miocardio (ISH-1) ubicados en el miocito ventricular y otra en el riñón (ISH-2) ubicados en el túbulo contorneado proximal. La activación de este receptor aumenta la corriente aniónica que acorta la duración del potencial de acción y con ello la participación en la entrada de calcio, lo cual produce aumento de sodio y calcio en el citoplasma y, por tanto, disminución de la concentración de calcio mitocondrial. Experimentos en ratas hipertensas demuestran el desarrollo de hipertrofia ventricular y posterior falla cardíaca, generando una hipótesis de beneficio con el uso de ISGLT-2 al actuar en el ISH-1 (18).

La diabetes mellitus tipo 2, en especial la forma insulinorrequiriente o de larga duración, suele estar acompañada de insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica. Estas tres entidades se encuentran fisiopatológicamente relacionadas y la existencia de cualquiera de las tres condiciona al empeoramiento de las otras. Esta continua hiperglucemia permite la presencia de productos finales de glicación avanzada (compuestos heterogéneos que derivan de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos que son glicados y oxidados), estrés oxidativo, inflamación y apoptosis, que podría explicar no solamente la mayor aterosclerosis intimal o aparición de miocardiopatía diabética sino también el acumulo de depósito renal que lleva a nefropatía, considerados factores de mal pronóstico (19).

La glucotoxicidad, lipotoxicidad, y el demostrado cambio bioenergético de las mitocondrias, el aumento de los componentes pro inflamatorios, la autofagia y las diferentes señalizaciones hormonales contribuyen a cambios específicos celulares que en los últimos años han sido materia de investigación y que se describen con detalle más adelante.

La miocardiopatía diabética y la enfermedad aterosclerótica pueden llevar a insuficiencia cardíaca, pero en estos casos los diferentes tipos de tratamiento no habían logrado demostrar un impacto significativo para terminar con los diferentes procesos que llevan al enfermo a deterioro clínico progresivo (20).

Los resultados de la investigación con antidiabéticos orales como los ISGLT2, han llevado a un cambio del pronóstico de los pacientes con diabetes, tanto en su forma aislada como asociada a insuficiencia cardíaca. Aún se desconocen con exactitud y son objeto de estudio las causas por la cuales los ISGLT-2 cambian el curso de la metabólico, cardiovascular y renal de esta patología.

5. DIABETES MELLITUS TIPO 2 E INSUFICIENCIA CARDÍACA

Tradicionalmente se ha descrito a la diabetes tipo 2 como un importante factor de riesgo para insuficiencia cardíaca y recientes estudios indican que, a su vez, la insuficiencia cardíaca puede llevar a resistencia a la insulina con posterior desarrollo de diabetes (21).

Se han identificado diferentes razones por las cuales la diabetes mellitus puede desarrollar insuficiencia cardíaca o viceversa:

- Como ya se ha mencionado ambas tienen procesos fisiopatológicos comunes incluyendo la disfunción endotelial, la activación neurohormonal y el aumento del estrés oxidativo relacionado con el aumento de radicales libres, los cuales llevan a enfermedad aterosclerótica y de esta manera a un compromiso coronario que termina en insuficiencia cardíaca crónica (22).
- La hiperglucemia y especialmente los productos finales de la glicosilación, tienen relación directa con el incremento de la fibrosis por unión al colágeno que puede llevar al aumento del estrés y el daño en el lusitropismo cardíaco (23).
- La asociación de la hiperinsulinemia con la hiperglucemia y la hiperlipemia por aumento de las LDL (aterogénica), acelera el proceso de aterosclerosis mediante la proliferación e inflamación de las células del musculo liso del endotelio vascular (24-25).
- La activación de moléculas pro inflamatorias, aumentan la expresión y activación de los macrófagos, inducen insulinoresistencia y contribuyen al estado hiperglucémico. Es por ello que una permanente actividad inflamatoria lleva a una mayor disfunción endotelial y posterior aterosclerosis (26).
- Existe además una entidad patológica conocida como neuropatía autonómica cardiovascular asociada a la diabetes, en la que, por múltiples mecanismos, hay un daño de las fibras nerviosas autónomas que inervan el corazón y los vasos sanguíneos llevando a una baja y alterada respuesta cardiovascular a los cambios hemodinámicos (27).

La figura 4 resume los mecanismos fisiopatológicos relacionados entre la insuficiencia cardíaca y la diabetes mellitus tipo 2.

La patología aterosclerótica es la principal causa de compromiso miocárdico en pacientes con diabetes mellitus. Sin embargo, hay otra entidad que compromete al corazón en este tipo de pacientes en ausencia de enfermedad coronaria epicárdica y se conoce como miocardiopatía diabética, entidad que ha sido descripta por primera vez en 1972 por Rubler y colaboradores (28). La miocardiopatía diabética se define como la presencia de disfunción sistólica o diastólica en pacientes con diabetes mellitus sin otra causa de miocardiopatía que lo explique cómo enfermedad coronaria, hipertensión arterial o enfermedad valvular (29). Los mecanismos fisiopatológicos por los cuales se desarrolla son similares a los procesos descritos entre la IC y la diabetes tipo 2:

- La resistencia a la insulina por lo general viene acompañada de un mayor número de adipocitos los cuales secretan células inflamatorias generando un efecto perjudicial de forma directa al miocardio (29).
- Por otro lado, el estado hipoglucémico aumenta la actividad metabólica de ácidos grasos generando más beta-oxidación y menos glicolisis para la producción de energía, aumentan los productos intermedios, la apoptosis celular e incremento de la fibrosis y necrosis miocárdica (30).
- Las lipoproteínas aterogénicas aumentan la producción de la ceramida (familia de los lípidos), que a través de la formación de óxido nítrico causa apoptosis celular con disminución de los canales de calcio en el retículo sarcoplásmico llevando a disfunción diastólica como demostró la experimentación con ratones (31).
- Al ser activado el eje renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) puede desencadenar múltiples vías de transducción de señales que producen especies reactivas de oxígeno contribuyendo al activo proceso inflamatorio (32).

Los resultados de la investigación científica reciente han posicionado a los ISGLT-2 como una gran promesa terapéutica, ya que pueden actuar eficazmente en muchos de los mecanismos fisiopatológicos mencionados y sobre todo en órganos que juegan un importante papel en el desarrollo de la enfermedad. A continuación, se describen los posibles mecanismos de protección cardiovascular y renal con el uso de los ISGLT-2.

6. MECANISMOS DE PROTECCIÓN CARDIOVASCULAR POR LOS ISGLT-2

Son muchos y variados los mecanismos postulados por los cuales los ISGLT-2 pueden ejercer un beneficio a nivel cardiovascular. A continuación se mencionan los más importantes.

- La glucosuria y la natriuresis, y la consecuente diuresis osmótica, generadas por la inhibición de los receptores de sodio-glucosa tipo 2 traen aparejada una disminución de la precarga lo que alivia la congestión pulmonar y el edema sistémico particularmente en pacientes diabéticos que mantienen una curva de Frank- Starling empinada (33).
- Es bien sabido que el efecto natriurético inducido por el uso crónico de diuréticos se atenúa a lo largo del tiempo por mecanismos compensatorios (34). En contraste, los ISGLT-2 mantienen ese efecto natriurético con mayor disminución del volumen intersticial que intravascular lo que a su vez podría disminuir la activación simpática y del SRAA (35).
- Se ha propuesto el papel que juegan los intercambiadores de sodio hidrogenión (ISH) los cuales son una familia de complejos proteínicos encargados de intercambiar iones a través de la membrana plasmática manteniendo el equilibrio entre los diferentes compartimentos. Se ha demostrado en experimentación animal que en la insuficiencia cardíaca los ISH se activan significativamente aumentando el sodio intracelular con posterior estimulo del antiportador sodio-calcio, aumento de los mismos a nivel intracelular y, en consecuencia, disminución del calcio en el retículo sarcoplásmico y variación en la contracción miocárdica (36). Se han identificado 9 isoformas distribuidas en diferentes órganos; los ISH-1 localizados en mayor proporción en la membrana plasmática del miocardio, regulando el pH intracelular y contribuye al daño por isquemia-reperfusión en un miocardio hipertrófico e insuficiente (37). Los ISH-3 presentes en el TCP y en la porción ascendente gruesa del asa de Henle, su función es regular la homeostasis del volumen extracelular y por tanto de la presión arterial. La activación de la

angiotensina II en la insuficiencia cardíaca y la diabetes mellitus tipo 2, estimula la expresión de ISH-3 lo que aumenta la reabsorción de sodio en el TCP y por tanto contribuye al aumento del volumen circulante efectivo (38). El uso de ISGLT-2 en animales ha demostrado reducir directamente las concentraciones de sodio intracelular en el miocardio, en interacción directa con el ISH-1 minimizado la disfunción diastólica, fibrosis y posterior remodelamiento (39). Se encuentran en estudio y experimentación el papel involucrado de los ISH en relación con el uso de ISGLT-2 para paciente con síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus tipo 2 (39).

- La hiperinsulinemia que se presenta en pacientes con resistencia a la insulina lleva a un efecto antinatriurético persistente, lo cual hace que aumente el volumen extracelular y se ha demostrado su relación inversa con el hematocrito y explícitamente con la viscosidad sanguínea (40). Con el uso de los SGLT 2 y la insulina se ha demostrado un aumento del hematocrito probablemente por la disminución del volumen plasmático generado por la natriuresis descrita. Otra de las razones relacionadas es la disminución de la liberación de eritropoyetina con el uso de esta clase de fármacos aumentando así la masa eritrocitaria (41).
- Es necesario recordar que el corazón requiere de múltiples sustratos para producir energía. La beta oxidación de ácidos grasos libres contribuye aproximadamente a un 60-90% y la glucosa, cuerpos cetónicos y lactato en el 10-40% restante (42). En situaciones de estrés miocárdico crónico como la insuficiencia cardíaca y la diabetes mellitus tipo 2, hay un mayor uso de la glucosa y las cetonas lo cual aumenta el consumo de oxígeno y por ende mayor deterioro miocárdico (42). Se ha sugerido que el uso de los ISGLT-2 aumentan la utilización de beta-hidroxibutirato como sustrato energético, actuando con mayor eficacia ante el menor consumo de oxígeno para generar ATP (43-44).
- La producción y/o acción de las adipocinas activadas por el mayor depósito de grasa perivascular y epicárdica y el aumento de la expresión de TLR4 (receptor involucrado en la producción de IL-6), son los principales mediadores del estado proinflamatorio que pueden estar activados en la IC y la diabetes mellitus tipo 2 (45). Se ha demostrado que el uso de ISGLT-2 disminuye la activación

inflamatoria a través de la disminución de los niveles de la leptina (adipocina proinflamatoria) y aumento de los niveles de adiponectina (adipocina antiinflamatoria), que asociado a la reducción de la IL-6 podría llevar a disminuir la progresión de la enfermedad (46).

- La fibrosis cardiaca es la vía final común a través de la cual se desarrolla la insuficiencia cardíaca en la que aumenta el depósito de matriz extracelular y fibroblastos en el tejido miocárdico como resultado de la mayor activación del SRAA inducido por la hiperglucemia. Esto lleva a una menor distensibilidad e inicial disfunción diastólica (47). Se ha demostrado de forma experimental que los ISGLT-2 inhiben la síntesis de colágeno y fibroblastos, inducen a una menor producción de matriz extracelular y menor factor de crecimiento de tejido conectivo llevando de esta forma a una reducción del remodelamiento cardíaco (48).
- Por último, también se ha demostrado que la canagliflozina aumenta la reabsorción de magnesio ejerciendo así un posible efecto antiarrítmico que podría resultar en disminuir las tasas de muerte súbita (49).

La tabla 1 resume los posibles mecanismos generadores de hipótesis para protección cardiovascular.

7. MECANISMOS DE PROTECCIÓN RENAL POR LOS ISGLT-2

La insuficiencia cardíaca lleva a la afectación crónica de diferentes órganos y uno de ellos es el riñón, produciendo no solamente disminución de la perfusión renal por el bajo gasto sino también por la congestión intraglomerular lo cual lleva a una disminución en la tasa de filtración. Esto conduce a la activación de vías que promueven la inflamación, fibrosis del glomérulo y finalmente la continua lesión renal que contribuye al dañino ciclo fisiopatológico empeorando el miocardio ya comprometido (50).

Además, la resistencia a la insulina y el estado de hiperglucemia conducen a la ya comentada activación de SRAA aumentando así la presión intraglomerular con el posterior aumento reflejo de la filtración glomerular, considerado como el mecanismo inicial de un progresivo deterioro renal (51).

La insuficiencia renal junto con la insuficiencia cardíaca aumenta de manera significativa la tasa de morbimortalidad, asociación que durante años ha sido objeto de estudio ya que la mejoría de la lesión renal se acompaña de una mejora el pronóstico del paciente (52).

Los ISGLT-2 pueden contribuir de manera efectiva al romper el círculo cardiorrenal explicado por varios mecanismos generadores de hipótesis:

- El estado hiperglucémico continuo, aumenta su transporte en el TCP el cual es generado principalmente por los SGLT-2, disminuyendo el sodio en la mácula densa, hay vasoconstricción arteriolar aferente con disminución de la presión intraglomerular y posterior activación de la retroalimentación tubuloglomerular, hiperflitración, proteinuria y expansión mesangial. Como resultado, se produce vasodilatación de la arteriola eferente, inflamación local y estrés oxidativo y finalmente albuminuria y daño renal (53) (figura 2). En este sentido, la dapagliflozina ha demostrado reducir la albuminuria en pacientes con diabetes tipo 2 independientemente del control de la HbA1c, la presión arterial, el peso corporal y el CrCl (54).
- En las células tubulares del paciente diabético y con insuficiencia

cardíaca, se describe un microambiente hipóxico que disminuye el consumo de energía por menor demanda de ATP de la bomba sodio-potasio ATPasa en las células tubulares basolaterales; los miofibroblastos transformados por la continua lesión celular, se transforman en fibroblastos productores de eritropoyetina mejorando la zona hipóxica adicional a el ya mencionado aumento de masa eritrocitaria (55). El uso de los ISGLT-2 al parecer reduce la señalización molecular que promueve la hipoxia tisular mejorando el estrés celular y aumentando la eritropoyesis (56).

- Lo a través de los GLUT-9 y el transportador de urato tipo 1, por lo que este se reduce 10-15% aproximadamente y esto podría contribuir a la prevención al daño renal no solamente como causa sino también como agravante tradicionalmente descripto por hiperuricemia (57).
- Una de las principales causas de daño a nivel del filtrado glomerular son la hipertrofia glomerular y tubular de los enfermos que no tienen un adecuado control metabólico o que presentan insuficiencia cardíaca, resultado de la relación entre el comportamiento hemodinámico y neurohormonal empeorando el pronóstico. Se desconoce el beneficio del uso de los ISGLT- 2 en la reducción del factor de crecimiento y la hipertrofia renal, lo que podría ser objeto de estudio en el futuro (58).
- El estrés oxidativo, el daño mitocondrial, el permanente estado proinflamatorio, la disfunción endotelial, el posible rol del intercambiador sodio- hidrogenión y la fibrosis, son factores relacionados muy importantes que con el uso de los ISGLT-2 pueden mejorar el daño renal y probablemente los desenlaces demostrados en ensayos clínicos de alta calidad y meta-análisis (59).

La relación estrecha entre el riñón y el corazón del paciente con insuficiencia cardíaca con presencia o no de diabetes mellitus tipo 2, permite explicar los procesos fisiopatológicos en común, que con el creciente entendimiento de los ISGLT-2 ha llevado a comprender más claramente su beneficio multiorgánico.

8. INSUFICIENCIA CARDÍACA E ISGLT-2

La insuficiencia cardíaca, independientemente de la función ventricular, presenta retención de agua y sodio y disfunción endotelial incluso en ausencia de diabetes mellitus. Con el inicial descubrimiento del control metabólico inducido por los ISGLT-2 (Figura 3), la hipótesis inicial plantea que, el efecto glucosúrico y natriurético podrían beneficiar a los pacientes que además de presentar insuficiencia cardiaca, tengan también diabetes mellitus tipo 2. Los primeros estudios que se realizaron con los ISGLT-2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 demostraron una disminución significativa de los eventos cardiovasculares mayores y de la mortalidad en particular en los pacientes con insuficiencia cardíaca lo que dio lugar a nuevos ensayos clínicos en este grupo de pacientes. El EMPA-REG OUTCOME con empagliflozina (60), el CANVAS con canagliflozina (61) y el DECLARE TIMI-58 con dapagliflozina (62), reportan resultados muy prometedores ya que en una proporción de pacientes con insuficiencia cardíaca, los puntos finales alcanzaron un poder estadístico significativo. Incluso en un análisis post hoc del DECLARE TIMI-58 en el subgrupo de prevención primaria, sugirió que el uso de dapagliflozina podría disminuir el riesgo del primer evento renal y de insuficiencia cardíaca (63).

Otro estudio experimental con empagliflozina demostró la reducción en el empeoramiento de la función cardíaca y disminución del remodelado ventricular inducida por la sobrecarga de volumen ya descripta (64). De igual forma, se demostró atenuación de la fibrosis miocárdica y mejoría en la hemodinámica cardiovascular, como ejemplo de las diferentes funciones cardioprotectoras de la dapagliflozina (65).

Estos hallazgos motivaron la realización de los primeros grandes estudios con ISGLT-2 en pacientes con insuficiencia cardíaca sin importar la presencia o no de diabetes mellitus tipo 2, los cuales serán descriptos con mayor detalle. A partir de ello y frente a la contundencia de los resultados se han modificado las recomendaciones en las guías de práctica clínica nacional e internacional y diferentes sociedades como la SAC, la ESC y la AHA reconocieron la necesidad de incluir los ISGLT-2 como parte del pilar terapéutico de los pacientes con insuficiencia cardíaca aun en ausencia de diabetes mellitus tipo 2.

A continuación, se desarrollará el impacto del el uso de los ISGLT-2 en pacientes con insuficiencia cardíaca de acuerdo a su fracción de eyección como parámetro general de la función ventricular.

8.1. INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA E ISGLT-2

Se define a la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr), como aquella ≤40% medida por ecocardiografía, resonancia magnética cardíaca o técnica de radionucleídos y acompañada de signos y síntomas (66).

La relación entre la noxa inicial, el desarrollo y la progresión de la ICFEr es compleja y en relación directa con múltiples causas como el compromiso genético y mitocondrial, cambios en la estructura celular, anormalidad en el potencial de acción por cambios en los canales de iones como el sodio y el potasio, compromiso de metabolismo energético del miocardio, estrés oxidativo, alteración de las proteínas que cumplen su acción contráctil, desequilibrio neuronal, hormonal y de mecanismos físicos que llevan al permanente aumento de presiones de las cavidades y que de manera sostenida llevan a reducción de la función ventricular (67).

Es causada principalmente por enfermedad coronaria y el factor de riesgo más importante es la hipertensión arterial. Entre otras etiologías posibles se encuentran las miocardiopatías, valvulopatías, miocarditis e infecciones cardíacas. Entre las causas extracardíacas de ICFEr pueden mencionarse a la disfunción tiroidea, las enfermedades sistémicas, alcoholismo, drogas y quimioterapia (68).

El estudio DAPA-HF con dapagliflozina es el primero en demostrar resultados positivos y contundentes con el uso de ISGLT-2 en pacientes con ICFEr con y sin diabetes mellitus tipo 2. Se trató de un estudio clínico, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado en el que 4.744 pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ≤40% y prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) ≥ 600 pg/ml, fueron randomizados a la administración de dapagliflozina 10 mg vs placebo asociado a manejo médico óptimo (IECA/ARA II, BB, ARM y ARNI). El objetivo primario fue el combinado de empeoramiento de insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular y los objetivos secundarios fueron el compuesto de hospitalización por insuficiencia cardiaca y muerte cardiovascular, cambio en la calidad de vida a los 8 meses, deterioro de la función renal y muerte por cualquier causa. Tanto el punto final primario

como los secundarios alcanzaron significancia estadística a favor de la dapagliflozina. El estudio demostró de manera clara el beneficio del tratamiento con ISGLT-2 en pacientes con IC sin importar la presencia o no de diabetes mellitus tipo 2 (69) y sugirió además un potencial beneficio en pacientes con enfermedad renal (estudio DAPA CKD), cuyo análisis excede el propósito de esta monografía (70).

El estudio EMPEROR REDUCED con el uso de empagliflozina es hasta la fecha el segundo ensayo más importante en pacientes con ICFEr con presencia o no de diabetes mellitus tipo 2. Fue un estudio clínico, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado en el cual 3.730 pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección ≤ 40%, clase funcional II-IV y altos niveles de NT-proBNP fueron randomizados a la administración de empagliflozina 10 mg día vs placebo en tratamiento médico optimo (IECA/ARA II, BB, ARM, ARNI y terapia de resincronización cardíaca y/o cardiodesfibrilador implantable). El objetivo primario fue el compuesto de hospitalización por IC (primer evento) y muerte cardiovascular. Los objetivos secundarios fueron el número total de hospitalización por IC y la tasa de deterioro de la función renal medido por filtrado glomerular. Tanto el objetivo primario como secundarios alcanzaron significancia estadística a favor de la empagliflozina, aunque debe tenerse en cuenta que la población estudiada en el EMPEROR REDUCED tuvo un peor perfil de enfermedad cardiovascular en comparación con el DAPA HF (71).

A partir del resultado de estos estudios, dapagliflozina y empagliflozina se han convertido en los máximos representantes de los ISGLT-2 para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, formando ya parte del llamado tratamiento médico óptimo de la ICFEr.

8.2. INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA E ISGLT-2

Se define a la insuficiencia cardíaca con función ventricular preservada (ICFEp), como aquella con fracción de eyección del VI ≥ 50% medida por ecocardiografía, resonancia magnética cardíaca o técnica de radionucleídos y acompañada de signos y síntomas (72).

La ICFEp se caracteriza por un aumento de las presiones de llenado del VI asociado a signos y síntomas pero sin compromiso de la función sistólica ni marcado crecimiento del tamaño ventricular. Al reconocerla, se evidencia a través de imágenes diagnósticas predominantemente un compromiso diastólico y una discreta disfunción sistólica. Así, el término adecuado será entonces insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, aunque el compromiso sea significativamente más diastólico que sistólico (73). El mayor conocimiento que de la ICFEp se ha obtenido en los últimos años ha revelado que su pronóstico es similar al de la ICFEr, que es frecuente en la edad avanzada y predomina en el sexo femenino, y que se asocia a factores de riesgo como la hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus, fibrilación auricular, insuficiencia renal crónica, estenosis aórtica y miocardiopatía hipertrófica, restrictiva o enfermedad de Fabry (74).

Se han intentado diferentes fármacos con el objetivo de mejorar la evolución y el pronóstico de los pacientes con ICFEp sin resultados alentadores. En los estudios más representativos, como el ensayo CHARM Preserved con candesartan o el PEP CFH con perindopril, no hubo diferencias significativas comparado con placebo. El conocimiento incompleto de la ICFEp así como la presencia de múltiples comorbilidades asociadas en este grupo de pacientes (que parecen jugar un rol aún más importante que la patología cardíaca per se) son una de las causas que explican el fracaso de los diferentes intentos terapéuticos (75).

En el 2013 el estudio TOPCAT evaluó el uso de la espironolactona en ICFEp sin obtener diferencias significativas en puntos como muerte cardiovascular o paro cardíaco reanimado, pero si demostró una reducción del número de internaciones. (76).

El uso de terapias farmacológicas como los inhibidores de la neprilisina y del receptor de angiotensina (ARNI) y los ISGLT-2 en pacientes con ICFEp se encuentran en estudio. Es así como el estudio PARAGON HF tampoco logró una significancia estadística para puntos duros como mortalidad u hospitalización (77). El estudio PARALLAX demostró una reducción del nivel de los péptidos natriuréticos desde el inicio hasta la semana 12, favoreciendo así a la terapia con sacubitrilo/valsartán vs la terapia médica individualizada en pacientes con ICFEp. No se demostró beneficio superior entre cada terapia en la calidad de vida o capacidad funcional de los pacientes (78).

El estudio EMPEROR-Preserved, publicado recientemente, evaluó la eficacia y seguridad de empagliflozina vs placebo en pacientes con ICFEp. Se trató de un estudio aleatorizado, doble ciego y multicéntrico, que incluyó 5.988 pacientes con insuficiencia con FEY ≥ 40%, con o sin diabetes y demostró el beneficio del uso de ISGLT 2 en sus objetivos de riesgo de hospitalización y muerte cardiovascular (79). Sin embargo, este estudio ha sido cuestionado en sus conclusiones ya que incluye pacientes con IC con FEY entre 40% y 49%, pese a esto, es el primer ensayo que demuestra una mejoría clínica en pacientes con IC y FEY verdaderamente preservada (≥ 50%).

Otro estudio en esta población fue el DELIVER que comparó dapaglifozina vs placebo en pacientes con ICFEp y levemente reducida. Es un ensayo internacional, multicéntrico, de grupos paralelos, controlado por eventos, aleatorizado en pacientes con IC con FEY ≥ 40%, este estudio tiene como objetivo determinar la eficacia en la mejoría de la calidad de vida de los pacientes, con el uso de los ISGLT2 (Dapaglifozina) añadido a la terapia convencional. (80).

El estudio PRESERVED-HF con dapagliflozina, en el que se evalúa su impacto en comparación con placebo, respecto al cambio en los niveles de biomarcadores específicos de la enfermedad como el NT-proBNP, síntomas y calidad de vida de los pacientes con IC. Consistió en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo a 12 semanas de seguimiento. El PRESERVED – HF, hasta donde sabemos es el primer estudio en demostrar que el ISGLT-2 (Dapaglifozina) mejora

significativamente los síntomas, las limitaciones físicas y la distancia de caminata de 6 minutos en pacientes con ICFEp. (81).

8.3. INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN INTERMEDIA E ISGLT-2

Históricamente la insuficiencia cardíaca se ha dividido en función sistólica preservada con FEY ≥50% y reducida con FEY ≤40%. Los pacientes con FEY entre el 41-49% representaban una zona indefinida y poco clara, que es descripta y definida a partir del 2013 por la Asociación Americana de Cardiología como insuficiencia cardíaca con fracción de eyección intermedia (ICFEi) (82) y que posteriormente la Sociedad Europea de Cardiología la incluye dentro de su consenso en el 2016 (83).

En el estudio OPTIMIZE-HF se caracteriza a la ICFEi como con mayor similitud fisiopatológica y clínica a la ICFEp que a la ICFEr. Sin embargo, en 2016 se identifica a la ICFEi como una entidad patológica que comparte características tanto de preservada como reducida. En esta medida, la hipertensión arterial, la edad avanzada y la fibrilación auricular son frecuentes factores de riesgo asociados, y los casos que se presentan con cardiopatía isquémica tienen peor pronóstico respectivamente (84). Si bien esta zona gris ha sido aceptada recientemente por parte de la comunidad científica, se requiere de más estudios y conocimientos a fin de tener mayor claridad sobre su desarrollo fisiopatológico, etiología, comorbilidades asociadas y, por supuesto, de los tratamientos específicos. Por un lado, no hay grandes ensayos clínicos que la identifiquen como patología aislada y por otro, no hay estudios que demuestren resultados positivos en términos de mortalidad, eventos no fatales, hospitalización o calidad de vida (85).

Otra hipótesis considera a la ICFEi como una transición entre función sistólica preservada y reducida. Dependiendo del sexo, la presencia o no de enfermedad coronaria, mayor disfunción diastólica y/o enfermedades asociadas como hipertensión arterial y fibrilación auricular, habría que ubicar al paciente en un perfil específico y probablemente poder determinar su pronóstico (85).

Por esta falta de precisión en la caracterización de la ICFEi como patología aislada, aún no hay estudios en marcha que evalúen la utilidad potencial de los ISGLT-2 de manera exclusiva en este grupo de pacientes ya que en los

estudios EMPEROR-Preserved y el DELIVER forman parte minoritaria dentro de un grupo de pacientes con fracción de eyección preservada.

Otro fármaco que hace parte del grupo de los ISGLT-2 es la sotagliflozina que a diferencia de los anteriores, inhibe también los receptores de sodio-glucosa tipo 1 presentes en el epitelio intestinal. El estudio SOLOIST-WHF evaluó el efecto de este fármaco a 90 días en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y reciente hospitalización por insuficiencia cardíaca con la administración de sotagliflozina antes o poco después del alta sanatorial. Llama la atención la estratificación de los pacientes en cuanto a la función ventricular, determinada con <50% (79,1% de la población estudiada) o ≥50%. La sotagliflozina demostró reducir significativamente la mortalidad cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca y consultas a urgencias tanto en ICFEr como ICFEp. Es importante recalcar que este es el primer estudio que incluye a pacientes con insuficiencia cardíaca en el entorno hospitalario Y en este estudio se incluyen 230 pacientes con FEVI intermedia (40 -49%) (86).

9. DISCUSIÓN

El estudio de los ISGLT-2 desde la década de los 90, ha hecho que estos tomen cada vez más un papel protagónico en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y que a través de la experimentación se llega a conocer el potencial impacto no solamente cardiovascular sino también renal. Al compartir múltiples vías fisiopatológicas en común con la insuficiencia cardíaca, se pone en evidencia el beneficio de su uso en este perfil de pacientes incluso sin diabetes mellitus tipo 2. En concreto, gracias a la disminución de los desenlaces duros (mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardiovascular y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca) y dependiendo del estudio realizado, la mejoría en la calidad de vida, clase funcional, regresión de la masa ventricular, menor volumen intravascular, pérdida de peso, reducción de la presión arterial, menor progresión microvascular, menor rigidez arterial y mejoría en el control metabólico posicionan a esta terapia como una de las más representativas llegando incluso a cambiar las guías de práctica clínica.

Ensayos de gran significancia estadística como el EMPA-REG OUTCOME, el CANVAS y el DECLARE TIMI-58 demuestran que el uso de los ISGLT-2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 disminuye la morbimortalidad y en un pequeño grupo de la población estudiada con insuficiencia cardíaca, demuestra cierto poder estadístico terapéutico. Gracias a estos resultados, se llevan a cabo los estudios DAPA-HF con dapagliflozina y EMPEROR REDUCED con empagliflozina que demuestran un resultado contundente en pacientes con ICFEr sin importar si presentan o no diabetes mellitus tipo 2, contribuyendo al manejo médico óptimo habitual incluyendo los ARNI.

Los efectos secundarios de los ISGLT-2 como el aumentado riesgo de amputaciones con el uso de canagliflozina (estudio CANVAS), hipotensión arterial, diarrea e hipoglucemia (estudio SOLOIST-WHF) e infecciones micóticas o infección del tracto urinario (87), ponen en manifiesto el posible riesgo en determinado perfil de pacientes, aunque se requiere de mayor evidencia ya que la presentación de los efectos adversos varía entre un estudio y otro.

La sociedad Argentina de Cardiología realizó una actualización de insuficiencia cardíaca para el 2019, en el que recomienda el uso de dapagliflozina y canagliflozina en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o con riesgo cardiovascular elevado para prevenir hospitalizaciones por IC, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para prevenir o retrasar la IC y prolongar la vida (88).

La Federación Argentina de Cardiología en conjunto con la Sociedad Argentina de Cardiología, publican en el 2020 las recomendaciones para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca donde incluyen a los ISGLT-2. Aquí se propone incluso la posibilidad de instaurarlos en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ≥41% en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y por supuesto, la indicación precisa de su uso en insuficiencia cardíaca con FE ≤40% sin importar si presentan o no diabetes mellitus tipo 2 (89) (Figura 5).

10. CONCLUSIONES

La insuficiencia cardíaca y la diabetes mellitus tipo 2 son entidades patológicas progresivas que deterioran la calidad de vida de millones de personas alrededor del mundo. Son el foco de investigación de las diferentes sociedades científicas no solamente en el reconocimiento temprano de factores de riesgo y tratarlos, sino también en la posible terapéutica bien tolerada y principalmente eficaz.

Identificar y caracterizar de forma adecuada a la población implicada en estas dos patologías, no solamente a nivel nacional sino también alrededor del mundo, permite que a través de la evidencia se puedan generar ensayos de mayor poder estadístico y brindar soluciones específicas de forma efectiva.

Así como fue mencionado, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen una gran asociación a insuficiencia cardíaca ya que comparten múltiples mecanismos fisiopatológicos que perpetúan el empeoramiento clínico y un peor pronóstico. Los ISGLT-2 como herramienta terapéutica, han demostrado su potencial valor ya que rompen con el curso natural de la enfermedad, mejoran el compuesto de desenlaces de morbimortalidad, disminuyen el reingreso a hospitalizaciones, mejoran el perfil metabólico, reducen del peso corporal, mejoran la presión arterial, ejercen efectos protectores de múltiples órganos diana en materia de estudio, mejoran la clase funcional, etcétera.

La evidencia creciente propone que estos fármacos producen un importante beneficio en pacientes con insuficiencia cardíaca sin importar la presencia o no de diabetes mellitus tipo 2. De hecho, el 6 de mayo del 2020, la FDA a través de la AJMC publica la aprobación del uso de dapaglifozina como el primer ISGLT-2 en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida con y sin diabetes mellitus tipo 2, al igual que la Sociedad Argentina de Cardiología para el mismo año.

Nos encontramos a la espera de grandes ensayos clínicos con mayor magnitud de pacientes, diferentes perfiles, grupos etarios, comorbilidades asociadas y análisis preciso, para poder dilucidar aspectos que quedan en la incertidumbre como los efectos secundarios, el uso con otros medicamentos, el posible tratamiento intrahospitalario etcétera.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFÍCAS

1- King P. Peacock I y Donnely R The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. JCP. 1999; 48: 643-648.

2- Chalmers J, MacMahon S, Cooper Mark, Ferrannini E, Glasziou P, Diederick G et al. ADVANCE—Action in Diabetes and Vascular Disease: patient recruitment and characteristics of the study population at baseline. DM. 2005; 22: 882-888.

3- Pitt B. New insights pathophysiology of bertram pitt, md, facc, chairrnaro into the epidemiology and heart failure. JACC. 1993; 22: 6-13.

4- Dariush M, Emila J, Alan S, Donna K, Michael J, Mary C et al. Heart Disease and Stroke Statistics. AHA; 2016; 132: 3-6.

5- Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, De Sousa A y col. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. EJHF. 2002; 4: 531-539.

6- Savarese G y Lund L. Global public health burden of heart failure. Epidemiology. 2017; 39: 1-5.

7- Elizari M, Kreutzer G, Navia J, Giuseppe A, Antzelevith C, Badimon J y col. Consenso de insuficiencia cardíaca crónica. Rev Argent Cardiol. 2016; 84 (suplemento 3).

8- Lescano A, Sorasio G, Soricetti J, Arakaki D, Coronel L, Cáceres L y cols. Registro Argentino de Insuficiencia Cardíaca Aguda (ARGEN-IC). Evaluación de cohorte parcial a 30 días. SAC. 2020; 88: 118-125.

9- Flaherty J, Rossi J, Fonarow G, Nulez E, Gattis W, Abraham W et al. Influence of coronary angiography on the utilization of therapies in patients with acute heart failure syndromes: Findings from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). AHJ. 2009; 157: 1018-1025.

10- Dunlay S, Givertz M, Aguilar D, Allen Larry, Chan M, Desai A et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America. Circulation. 2019; 140: 294-324.

11- Todesca J, Lines P, Mitas G, Viazzi S, Costanzo M, Viu G y col. 4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo Resultados definitivos. 1ª ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: INDEC, 2019.

12- Straka R, Liu L, Girase P, DeLorenzo A y Chapman R. Incremental cardiovascular costs and resource use associated with diabetes: an assessment of 29,863 patients in the US managed-care setting. Cardiova Diabetol. 2009; 8:53 (1-11).

13- Vallon V, Thomson S. Renal function in diabetic disease models: the

tubular system in the pathopshysiology of the diabetic kidney. Annual Review of Physiology 2012; 74: 351- 375.

14- Pérez O, González A. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2): de la glucosuria renal familiar al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.Revista Nefrología 2010; 30:618-625.

15- Sandoval R, Vargas B, Flores L y Gurrola C. Glucose transporter (GLUT): Clinical, molecular and genetic apects. Gac Med de Mexico. 2016; 152: 547-557.

16- Hirayama B, Loo D. Active sugar transport in health and disease. J intern Med 2007; 261:32-43.

17- Helmut G, Bradley M. Progresión de la enfermedad renal crónica. En: Fisiopatología renal Fundamentos. 2 ed. Boston Massachusetts: Lippincott Williams & Wilkins, 2008, 214-217.

18- Ibañez A, Gonzalez A, Mosca S, Zavala M, Villa A. Modificadores cardiovasculares en ratas ovariectomizadas: el rol del intercambiador sodio/hidrogeno (ISH) y el cotransportador sodio/bicarbonato. RFCM. 2017; 7: 1-3.

19- Aguilar D. Heart Failure, Diabetes Mellitus, and Chronic Kidney Disease. Circ Heart Fail.
2016; 9: 1-3.

20- Lehrke M y Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure. The Am Jou of Med. 2017; 130: 40-49.

21- Aroor A, Mandavia C y Sowers J. Insulin Resistance and Heart Failure: Molecular Mechanisms. Heart Fail Clin. 2012; 8: 609-617.

22- De Vriese, Verbeuren T, Van de Voorde J, Lameire N, Vanhoutte P. Endothelial dysfunction in diabetes. BJP. 2000; 130: 963-974.

23- Basta G, Schmidt A y De Caterina R, Advanced glycation end products and vascular inflammation: implication for accelerated atherosclerosis indiabetes. ES. 2004; 13: 631- 654.

24- Stout R. Insulin and ateroma 20-Ys perspective. Diabetes Care. 1990; 13: 631-654.

25- Wengrofsky P, Lee J, Makaryus A. Dyslipidemia and Its Role in the Pathogenesis of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Implications for Evaluation and Targets for Treatment of Dyslipidemia Based on Recent Guidelines. Dyslipemia. 2019; 16: 876-885.

26- Shoelson S, Lee J, Goldfine A. Inflammation and insulin resistance. JCI. 2006; 116: 1793- 1801.

27- Agashe S, Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. MDCJ. 2018; 14: 251-256.

28- Rubler S, Dlugash J, Ziya Y, Kumral T, Whitley A, Grishman A. New Type of Cardiomyopathy Associated with Diabetic Glomeruloscierosis. AJC. 1972; 30: 595-602.

29- Grundy S. Metabolic syndrome update. Trends Cardiov Med. 2016; 26: 364-373.

30- Aneja A, Tang W, Bansilal S, Garcia M, Farkouh M. Diabetic Cardiomyopathy: Insights into Pathogenesis, Diagnostic Challenges, and Therapeutic Options. AJM. 2008; 121: 248-257.

31- Van den Bergh A, Vanderper A, Vangheluwe P, Desjardins F, Nevelsteen I, Verreth Wim et al. Dyslipidaemia in type II diabetic mice does not aggravate contractile impairment but increases ventricular stiffness. ESC. 2008; 77: 371-379.

32- Sciarreta S, Paneni F, Palano F, Chin G, Rubattu S y Volpe M. Role of the renin– angiotensin–aldosterone system and inflammatory processes in the development and progression of diastolic dysfunction. Clin Science. 2009; 116: 467-477.

33- Subodh V, John M. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state of the art review. Diabetologia. 2018; 4-8.

34- Rao V, Planavsky N, Hanberg J, Ahmad T, Brisco-Bacik M, Jacoby D. Compensatory Distal Reabsorption Drives Diuretic Resistance in Human Heart Failure. J Am Soc Nephrl. 2017; 28: 1-11.

35- Ansary T, Nakano D y Nishiyama A. Diuretic Effects of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Their Influence on the Renin-Angiotensin System. Int. J. Mol. Sci. 2019; 20: 269-281.

36- Baartscheer A, Schumacher C, Van Borren M, Belterman C, Coronel R and Fiolet JW. Increased Na+/H+-exchange activity is the cause of increased [Na+] and underlies disturbed calcium handling in the rabbit pressure and volume overload heart failure model. Cardiovasc Res. 2003; 57:1015–1024.

37- Packer M. Activation and Inhibition of Sodium Hydrogen Exchanger Is a Mechanism That Links the Pathophysiology and Treatment of Diabetes

Mellitus With That of Heart Failure. Circ. 2017; 136: 1548-1559.

38- Dominguez J, Mora S, y Rieg T. Novel developments in differentiating the role of renal and intestinal sodium hydrogen exchanger 3. Am J Physiol Regul Intergr. 2016; 311: 1186-1191

39- Baartscheer A, Schumacher C, Wüst R, Fiolet G, Coronel R y Zuurbier C. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na+ through inhibition of the cardiac Na+/H+ exchanger in rats and rabbits. Diabetologia. 2017; 60:568-573.

40- Sarafidis P y Bakris J. The Antinatriuretic Effect of Insulin: An Unappreciated Mechanism for Hypertension Associated with Insulin Resistance?. Am J Nephro. 2007; 27: 44-54.

41- Aberle J, Menzen M, Schmid S, Terkamp C, Jaeckel E, Rohwedder K et al. Dapaglifozin efects on haematocrit, red blood cell count and reticulocytes in insulin-treated patients with type 2 diabetes. Scientific Rep. 2020; 10: 1-9.

42- Nagoshi T, Yoshimura M, Rosano G, Lopaschuk G y Mochizuki S. Optimization of Cardiac Metabolism in Heart Failure. Curr Pharmac Design. 2011; 17: 3846-3853.

43- Horton J, Recchia F, Daniel K. The failing heart utilizes 3-hydroxybutyrate as a metabolic stress defense. JCI. 2019; 4: 16-28.

44- Garcia A, Vargas A, Santos C y Badimon J. Inhibition of Sodium Glucose Cotransporters Improves Cardiac Performance. Intern. J. Mol. Sci. 2019; 20:1-13.

45- Wu L. Adiponectin and Interleukin-6 in Inflammation-Associated Disease. Vit and Horm.
2012; 900: 375-395.

46- Garvey T, Gaal L, Leiter L, Vijapurkar U, List J, Cuddihy R et al. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. Metabolism. 2018; 85: 32-37.

47- Brilla Christian. Renin–angiotensin–aldosterone system and myocardial fibrosis. Cardiov research. 2000; 47: 1-3.

48- Tsung-Ming L, Nen-Chung C, Shinn-Zong L. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. FRBM. 2017; 104: 298-310.

49- Robert D, Goldenberg R, Chertow G, Cain V, Bergur B, Sjostrom D y Sartipy P. Correction of hypomagnesemia by dapagliflozin in patients with type 2 diabetes: A post hoc analysis of 10 randomized, placebo-controlled trials. JDIC. 2019; 33:1-6.

50- Zelniker T, Braunwald E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. JACC. 2020; 75: 424-425.

51- Remuzzi G, Perico N, Macia M y Ruggeneti P. The role of renin-

angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. Kidney Intern. 2005; 68: 57-65.

52- Grigorian L, Varela A, Pedreira M, Gomez I, Virgós A y Gonzalez J. La insuficiencia renal es un predictor independiente de la mortalidad en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca y se asocia con un peor perfil de riesgo cardiovascular Rev Esp Cardio. 2006; 59: 99-108.

53- Vallon V y Thomson S. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. Nature Rev Nephro. 2020; 16: 317-336.

54- Heerpink H, Johnsson E, Gause-Nilsson I, Cain V, and Sjöström C. Dapagliflozin reduces albuminuria in patients with diabetes and hypertension receiving renin-angiotensin blockers.Diab. Obes. Metab. 2016; 590-597.

55- DeFronzo R, Reeves B and Awad A. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. Nature Rev. Nephrology. 2021; 1-16.

56- Packer M. Mechanisms Leading to Differential Hypoxia-Inducible Factor Signaling in the Diabetic Kidney: Modulation by SGLT2 Inhibitors and Hypoxia Mimetics. AJKD. 2020; 77: 280-286.

57- Clifford J. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. Diab. Obes. Metab.
2019; 21; 1291-1298.

58- Gc Vander N, Blankestijin P, Leiner T, Vander Graaf Y, Jan de Borst G, Cramer M et al. High ratios of kidney function to kidney size are related to mortality and kidney function decline in high-risk patients. Eur J Prev Cardiol. 2017; 24: 926-933.

59- Neuen B, Young T, Heerspink H, Perkovic V, Billot L, Mahaffey K et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2019; 19: 6-16.

60- Bernard Z, Christoph W, Jhon M, David F, Erich B, Stefan H et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes and Mortality in Type 2 Diabetes. NEJM. 2015; 273: 2117-
2128.

61- Bruce N, Vlado P, Kenneth W, Dick Z, Greg F, Gordon L et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. NEJM. 2017; 377: 644-657.

62- Wiviott I, Raz M, Bonaca O, Mosenzon E, Kato A, Cahn M. et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. NEJM. 2018; 380: 347-357.

63- Avivit C, Itamar R, Lawrence A, Ofri M, Sabina A, Goodrich E et al. Cardiovascular, Renal, and Metabolic Outcomes of Dapagliflozin Versus Placebo in a Primary Cardiovascular Prevention Cohort: Analyses From DECLARE-TIMI 58. Diab Care. 2021

64- Byrne N, Parajuli N, Levasseur J, Boisvenue J, Beker D, Masson G et al.

Empagliflozin Prevents Worsening of Cardiac Function in an Experimental Model of Pressure Overload- Induced Heart Failure. JACC. 2017; 4: 347-54.

65- Lin Y, Chen C, Yuan J, Cheng B, Ping C, Lin M et al. Dapagliflozin Improves Cardiac Hemodynamics and Mitigates Arrhythmogenesis in Mitral Regurgitation-Induced Myocardial Dysfunction. JAHA. 2021; 10: 1-18.

66- Colucci W, Cohn J, Yeon S. Pathophysiology of heart failure with reduced ejection fraction. Uptodate. 2020.

67- Murphy S, Ibrahim N y Januzzi J. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction A Review.JAMA. 2020; 324: 488-504.

68- Ponikowsky P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. ESC. 2016; 128:1-85

69- McMurray J, Solomon S, Inzucchi S, Kober L, Kosiborod M, Martinez F et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. NEJM. 2019; 381: 1995- 2008.

70- Heerspink H, Stefánsson B, Correa R, Chertow G, Greene T, Hou F et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. NEJM. 2020; 383: 1436-1446.

71- Packer M, Anker S, Butler J, Filippatos G, Pocock J, Carson P et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin I Heart Failure. NEJM. 2020; 383: 1413-1424.

72- Pfeffer M, ShahA, Borlaug B. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. Ciculation. 2019; 124: 1598-1617.

73- Sharma K y Kass D. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Mechanisms, Clinical Features, and Therapies. CR. 2014; 115: 79-96.

74- Barisani J, Fernandez A, Thierer J, Avellana P, Belziti C, Cagide A y cols. Consenso de Insuficiencia Cardíaca con Función Sistólica Preservada. RAC. 2010; 78:367-374.Adamczak D, Oduah M, Kiebalo T, Nartowicz S, Bęben M, Pochilski M et al. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction—a Concise Review. Curr. Cardio. Rep.2020; 22: 1-12.

75- Bertram P, Pfeffer M, Assmann S, Boineau R, Anand I, Clagget B et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. NEJM. 2014; 370: 1383-1392.

76- Mcmurray S, Maggioni L, Martinez F, Pfeffer M, Redfield P, Veldhuisen R et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. NEJM. 2019; 381: 1609-1620.

77- Wachter R, Shan S, Cowie M, Szesody P, Shi V, Ibram G et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition versis individualized RAAS blockade: design and rationale of the PARALLAX trial. ESC. 2020; 7: 856-864.

78- Anker S, Butler J, Filippatos G, Jamal W, Salsali A, Schnee J et al. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozina on morbility and mortality in patiens with chronic heart failure and preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR,preserved Trial. ESC. 2019; (NCT03057951).

79- Saint Luke's Health System. Dapagliflozin in PRESERVED Ejection Fraction Heart Failure (PRESERVED-HF). National Library of Medicine. 2020; (NCT03030235).

80- ClinicalTrials.gov. Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients With PReserved Ejection Fraction Heart Failure. (DELIVER). 2020; (NCT036192130).

81- Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey D, Drazner M et al. 2013 ACC/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. AHA. 2013; 62: 1495-1539.

82- Farmakis D, Simitsis P, Bistola V, Triposkiadis F, Ikonomidis I, Katsanos S et al. Acute heart failure with mid-range left ventricular ejection fraction: clinical profile, in-hospital management, and short-term outcome. CRC. 2016; 63:1-10.

83- Anca A, Sorina M y Mircea C. Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction – a New Category of Heart Failure or Still a Gray Zone. Jou. Clin. Med. 2016; 11: 320-324.

84- Rastogi A, Novak E, Platts A, Mann D. Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Outcomes for Heart Failure Patients with a Mid-Range Ejection Fraction. EJH. 2017; 19: 1597-1605.

85- Bhatt D, Szarek M, Steg P, Cannon C, Leiter L, Mcguire D et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. NEJM. 2021; 284:117-128.

86- Arakaki R. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Genital and Urinary Tract Infections in Type 2 Diabetes. Postgraduate Medicine. 2016; 128: 409-417.

87- Liniado G. Actualización 2019 de práctica clínica en insuficiencia cardiaca. SAC. 2019. 89- Borracci R, Thierer J, Elizari M, Kreutzer G, Navia Jdoval H y col. Recomendaciones conjuntas de la Sociedad Argentina de Cardiología y la Federación Argentina de Cardiología para el manejo de insuficiencia cardíaca. Rev Arg de Card. 2020; 49: 1-33.

12. FIGURAS Y TABLAS

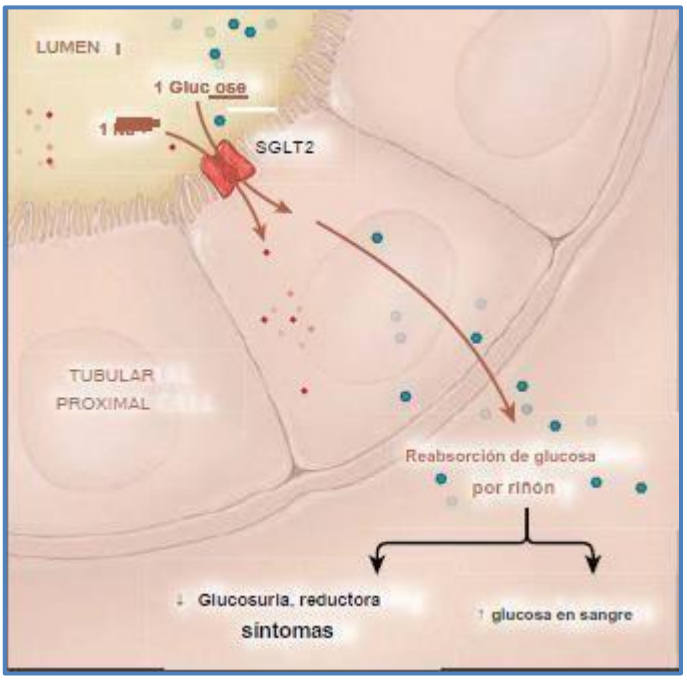


Figura 1. Transporte de glucosa por los SGLT2 en una célula del túbulo contorneado proximal del riñón.

Andrew T. and Bernard T. (2015), Type 2 Diabetes, SGLT2 Inhibitors, and Glucose Secretion. NEJM.

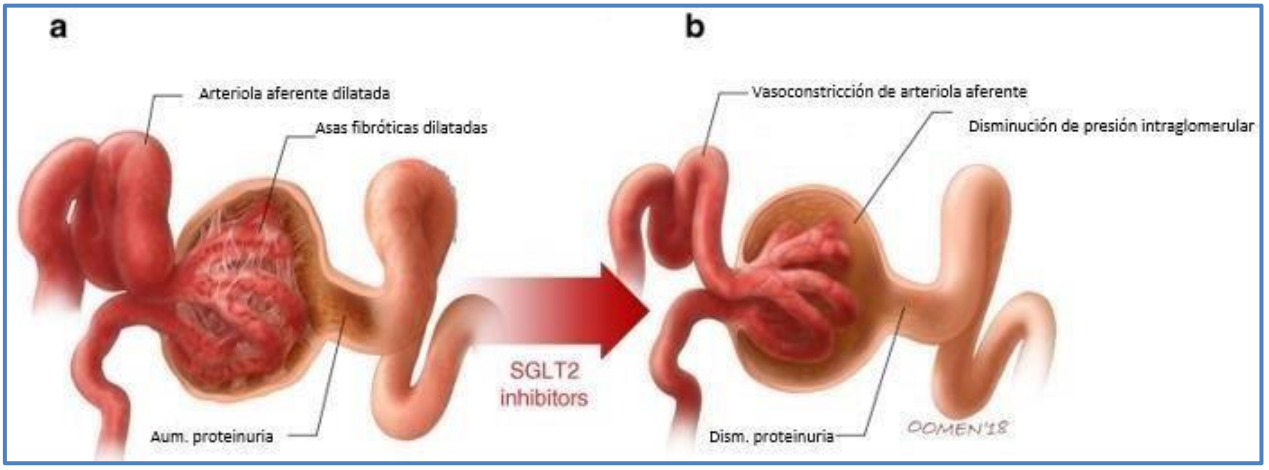


Figura 2. Diabetes mellitus y su relación patológica con la arteriola aferente. **a.** Aumento de la presión glomerular por dilatación de la arteriola con posterior proteinuria. **b.** Mejoría de la proteinuria por menor presión glomerular al mejorar la dilatación arteriolar con el uso de ISGLT-2**.**

Verma S. and John M. (2018), SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit. Diabetology.

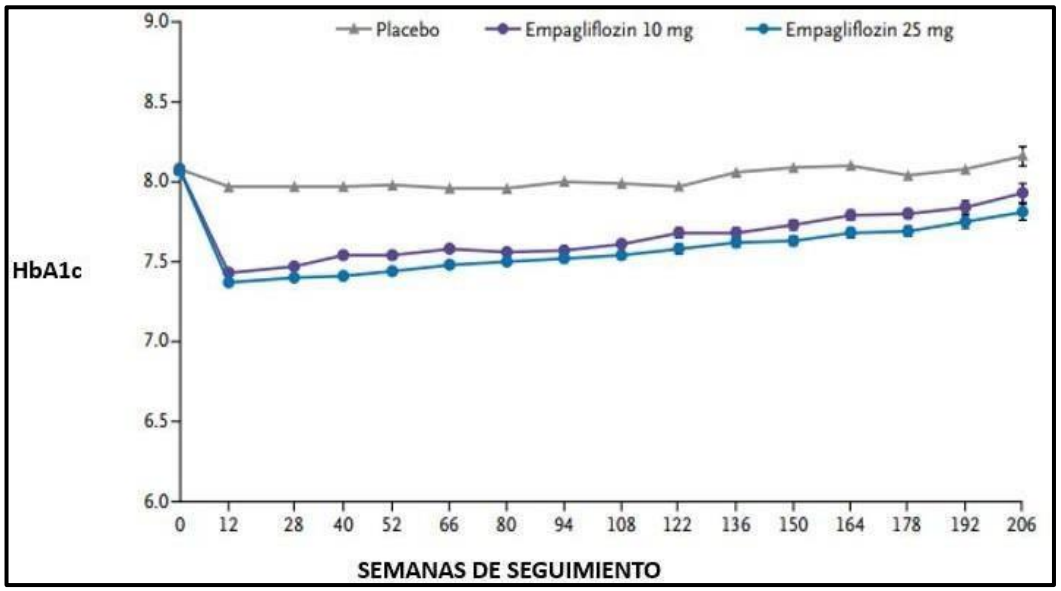


Figura 3. Control metabólico (medición de la HbA1c) con el uso de ISGLT-2.

Beernard Z, Christoph W, John M, David F, Erich B, Stefan H, et al (2015). Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. NEJM

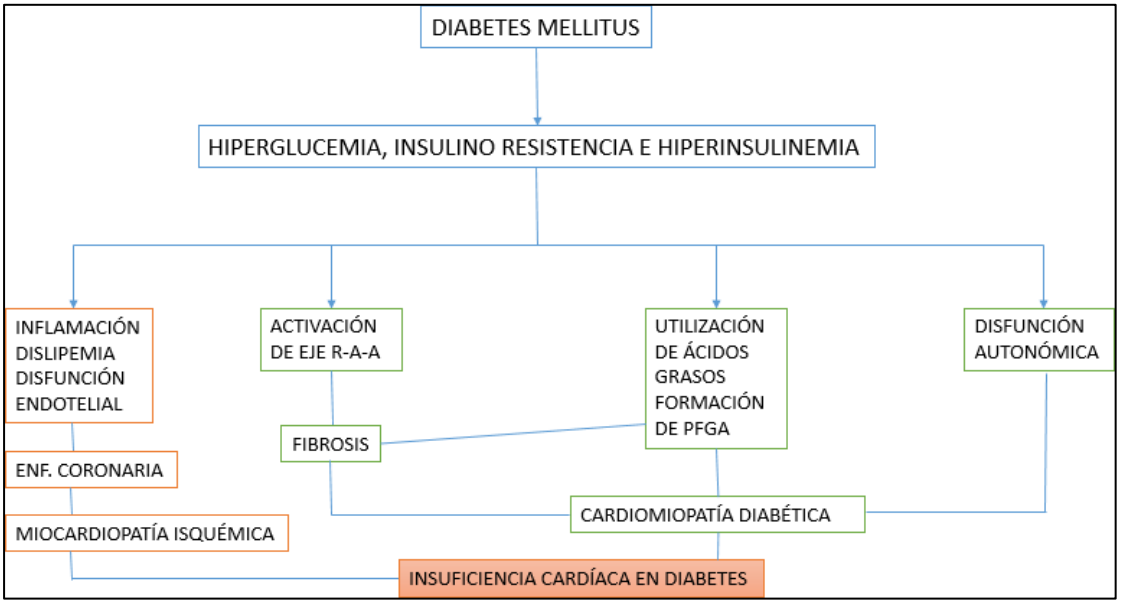


Figura 4. Mecanismos fisiopatológicos que relacionan la diabetes mellitus tipo 2 con insuficiencia cardíaca.

Dunlay S, Givertz M, Aguilar D, Allen Larry, Chan M, Desai A et al (2019). Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America. Circulation

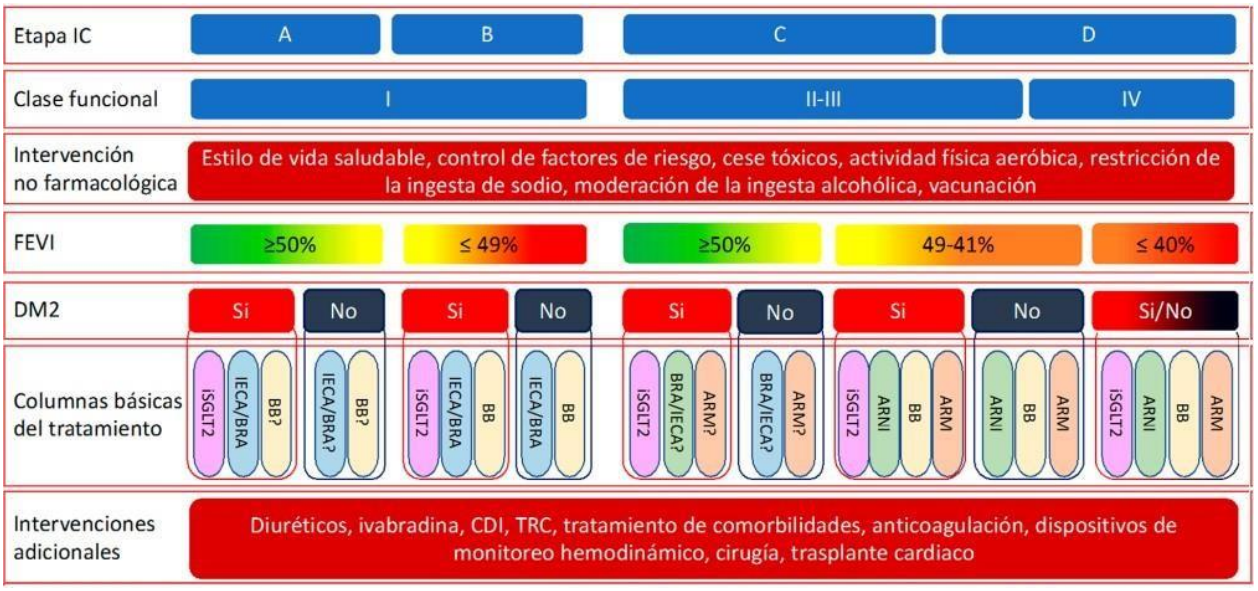


Figura 5. Recomendaciones de la FAC en conjunto con la SAC para el tratamiento de insuficiencia cardíaca.

Borracci R, Thierer J, Elizari M, Kreutzer G, Navia Jdoval H y col. (2020). Recomendaciones conjuntas de la Sociedad Argentina de Cardiología y la Federación Argentina de Cardiología para el manejo de insuficiencia cardíaca. Rev Arg de Card.

IC: Insuficiencia cardíaca, FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; DM2: Diabetes mellitus tipo 2; Inhibidor SGLT-2, ICA/BRA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina / bloqueantes de los receptores de angiotensina; BB Betabloqueantes, ARM: Antagonistas de los receptores mineralocorticoides; ARNI: Inhibidores de neprilisina y receptor de angiotensina; CDI: Cardiodesfibrilador implantable, TRC: Terapia de resincronización cardíaca.

Tabla 1. Mecanismos de protección cardiovascular generadores de hipótesis con el uso de ISGLT-2

MEJORA LA CONDICIÓN DE CARGA VENTRICULAR A TRAVÉS DE LA REDUCCIÓN DE LA PRECARGA Y LA POSCARGA	CONTRACCIÓN DEL VOLUMEN PLASMÁTICO E INTERSTICIAL
INHIBICIÓN DE LOS ISH	ATENUACIÓN DEL IMPACTO INFLAMATORIO
REDUCCIÓN DE LA FIBROSIS MIOCÁRDICA	AUMENTO DE LA REABSORCIÓN DE MAGNESIO COMO POSIBLE PROTECTOR DE ARRÍTMIAS
MEJORÍA DEL METABOLISMO CARDÍACO Y LA BIOENERGÉTICA	AUMENTO DE LA MASA ERITROCITARIA

Elaboración propia con base en la bibliografía 32-46.

13. AGRADEDIMIENTOS

Quisiera expresar mis agradecimientos a todas las personas que contribuyeron de manera efectiva en la elaboración de esta monografía.

En primer lugar, quisiera agradecer a mi jefe del servicio de cardiología del hospital Sirio Libanés Dr. Pablo Heredia, por su dedicación y el tiempo dedicado a compartir sus conocimientos y amor por la cardiología.

Al Dr. Rubén Mayer docente de la carrera de especialista en cardiología de la universidad abierta interamericana y al Dr. Freddy Dueñas instructor de residentes del hospital Sirio libanes, por hacer parte de la revisión de mi monografía y a quien le debo la mayor parte de mi aprendizaje como residente.

No menos especial agradezco a mis padres, a mi hija a toda mi familia en general por su apoyo incondicional durante todo este camino de formación académica y personal, a mi cónyuge por su motivación y apoyo de poder cumplir mis expectativas y metas en la vida.