

**FINANCIACIÓN**

Este estudio recibió financiación sin condiciones de la Sociedad Española de Cardiología (SECAINC-INV-ICC 20/002).

**CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES**

Diseño del estudio: D. Dobarro, M. Cordeiro-Rodríguez y C. Rodríguez-Pascual. Inclusión y procedimientos del estudio: A. Costas-Vila y M. Melendo-Viu. Análisis y redacción: D. Dobarro y M. Melendo-Viu. Corrección: C. Rodríguez Pascual y A. Íñiguez-Romo.

**CONFLICTO DE INTERESES**

Ninguno.

David Dobarro<sup>a\*</sup>, Ana Costas-Vila<sup>b</sup>, María Melendo-Viu<sup>a</sup>,  
Mónica Cordeiro-Rodríguez<sup>b</sup>, Andrés Íñiguez-Romo<sup>c</sup>  
y Carlos Rodríguez-Pascual<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar, Servicio de Cardiología, Hospital Álvaro Cunqueiro, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España

<sup>b</sup>Unidad de Cardiogeriatría, Servicio de Geriatría, Hospital do Meixoeiro, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España

<sup>c</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Álvaro Cunqueiro, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: david.dobarro.perez@sergas.es (D. Dobarro).

✉ @DrDavidDobarro @maria\_viu

On-line el 31 de agosto de 2023

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Jiménez-Méndez C, Díez-Villanueva P, Bonanad C, et al. Frailty and prognosis of older patients with chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2022;75:1011–1019.
2. Kitzman DW, Whellan DJ, Duncan P, et al. Physical Rehabilitation for Older Patients Hospitalized for Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021;385:203–216.
3. Pandey A, Segar MW, Singh S, et al. Frailty Status Modifies the Efficacy of Exercise Training Among Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: An Analysis From the HF-ACTION Trial. *Circulation.* 2022;146:80–90.
4. The Vivifrail project. Disponible en <https://www.vivifrail.com>, Consultado 28 Abr 2023.
5. Martínez-Velilla N, Valenzuela PL, Sáez de Asteasu ML, et al. Effects of a Tailored Exercise Intervention in Acutely Hospitalized Oldest Old Diabetic Adults: An Ancillary Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106:e899–e906.
6. Wielenga RP, Huisveld IA, Bol E, et al. Exercise training in elderly patients with chronic heart failure. *Coron Artery Dis.* 1998;9:765–770.

<https://doi.org/10.1016/j.recresp.2023.05.009>  
0300-8932/

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**iSGLT2 y retirada o reducción de diurético de asa en insuficiencia cardíaca****SGLT2i and loop diuretic withdrawal or downtitration in heart failure****Sr. Editor:**

Los diuréticos del asa son la piedra angular del tratamiento de la hipervolemia en la insuficiencia cardíaca (IC), pero pueden causar efectos nocivos en la depleción del volumen intravascular y la posterior activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático. Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) reducen la reabsorción de glucosa y sodio en el túbulo proximal y producen natriuresis y diuresis osmótica debido a la glucosuria. Las diferencias entre los efectos diuréticos de los iSGLT2 frente a los diuréticos del asa sugieren que los iSGLT2 pueden reducir de manera selectiva el líquido intersticial y evitar así la estimulación neurohumoral refleja perjudicial<sup>1</sup>. El efecto de los iSGLT2 en el régimen diurético de pacientes ambulatorios con IC en la vida real aún no se comprende completamente.

Este estudio tuvo como objetivo investigar en pacientes ambulatorios con IC el uso de diuréticos tras la introducción de los iSGLT2. Como criterio de valoración secundario, se evaluaron la ecografía pulmonar y los biomarcadores de IC para controlar el estado de congestión.

Este estudio prospectivo de un solo centro incluyó a pacientes ambulatorios con IC no descompensada y diabetes mellitus tipo 2, independientemente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Los pacientes recibían tratamiento con diuréticos del asa y presentaban una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) > 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. El estudio se realizó en una unidad de IC. Todos los participantes dieron el consentimiento informado

por escrito y el protocolo fue aprobado por el comité de ética local (PI-18-163).

Las visitas del estudio se realizaron al inicio del estudio y a los 3 meses de seguimiento. En la visita inicial, se añadieron al tratamiento de la IC 10 mg/día de empagliflozina o dapagliflozina. De acuerdo con el protocolo de tratamiento, se animó a los médicos a reducir o retirar el tratamiento diurético según su evaluación clínica y se les ocultaron los valores de los biomarcadores. La medicación neurohormonal para la IC podía ajustarse si estaba clínicamente indicada.

La ecografía pulmonar se realizó con un dispositivo de bolsillo (V-scan, General Electric, Estados Unidos) que escaneó 2 áreas superiores y 2 inferiores de cada hemitórax, y las imágenes se analizaron fuera de línea.

El grupo de biomarcadores incluyó la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP), el antígeno carbohidrato 125 (CA125) y el receptor de tipo 1 de la interleucina 1 (ST2).

Las sumas de las líneas B y los valores de biomarcadores se compararon entre el inicio y a los 3 meses del seguimiento.

Entre el 7 de noviembre de 2018 y el 25 de marzo de 2021, se incluyó a 66 pacientes consecutivos (media de edad, 67 años; predominantemente varones, con etiología isquémica, y principalmente de la clase II de la *New York Heart Association* [NYHA]) (tabla 1). La FEVI media fue del 43,7 ± 11,4% (30,2 ± 9,8% al ingreso en la unidad de IC). La dosis media de furosemida o equivalente (10 mg de torasemida = 40 mg de furosemida) fue de 44,5 ± 29,6 mg/día.

Después de la introducción de los iSGLT2, el número de pacientes tratados con diuréticos del asa disminuyó el 50% (p < 0,001) (figura 1). Entre los 33 pacientes que continuaron recibiendo diuréticos del asa, la dosis media se redujo considerablemente (p < 0,001) (figura 1); cabe señalar que estos pacientes recibían al inicio del estudio una dosis de

**Tabla 1**  
Características demográficas y clínicas de los pacientes estudiados

Variable	Total N=66	Retirada de diuréticos n=33	Sin retirada de diuréticos n=33	p
Edad (años)	67,0 ± 9,8	65,8 ± 8,0	68,1 ± 11,4	0,34
Varones	62 (93,9)	32 (97)	30 (90,9)	0,30
Etiología				0,08
Cardiopatía isquémica	32 (48,5)	15 (45,5)	17 (51,5)	
MC dilatada	21 (31,8)	14 (42,4)	7 (21,2)	
Hipertensiva	5 (7,6)	2 (6,1)	3 (9,2)	
Valvular	4 (6,1)	0	4 (12,1)	
Otra	4 (6,1)	2 (6,1)	2 (6,1)	
Duración de la IC (años)	6,3 ± 5,7	6,6 ± 6,1	6,0 ± 5,2	0,66
Pacientes con hospitalización por IC el año anterior	16 (24,2)	6 (18,2)	10 (30,3)	0,25
Clase de la NYHA				0,11
I	7 (10,6)	5 (15,2)	2 (6,1)	
II	52 (78,8)	26 (78,8)	26 (78,8)	
III	7 (10,6)	2 (6,1)	5 (15,2)	
FEVI (%)	43,7 ± 11,4	45,1 ± 10,7	42,4 ± 12,2	0,36
FEVI al ingreso en la unidad de IC (%)	30,2 ± 9,8	27,4 ± 8,5	32,9 ± 10,4	0,02
Tratamiento de la IC				
IECA o ARA-II	26 (39,4)	14 (42,4)	12 (36,4)	0,61
INRA	37 (56,1)	19 (57,6)	18 (54,5)	0,80
Bloqueadores beta	64 (97,0)	33 (100)	31 (93,9)	0,15
ARM	61 (92,4)	31 (93,9)	30 (90,9)	0,64
Digoxina	16 (24,2)	7 (21,2)	9 (27,3)	0,57
Ivabradina	20 (30,3)	10 (30,3)	10 (30,3)	1,00
TRC	12 (18,2)	6 (18,2)	6 (18,2)	1,00
DAI	18 (27,3)	11 (33,3)	7 (21,2)	0,27
Dosis de furosemida o equivalente (mg)	44,6 ± 29,6	27,6 ± 11,2	61,5 ± 32,6	< 0,001
Tratamiento diurético				
Furosemida	24 (27,3)	10 (30,3)	14 (42,4)	0,31
Torsemida	42 (47,7)	23 (69,7)	19 (57,6)	0,31
Tiacida	5 (7,6)	0	5 (15,2)	0,02
Diabetes mellitus tipo 2 (años)	9,7 ± 7,3	9,6 ± 6,6	9,6 ± 8,0	0,99
Glucohemoglobina	6,9 (6,5-7,8)	6,9 (6,5-7,4)	7,2 (6,4-8,0)	0,48
Tratamiento de la diabetes				
Metformina	57 (86,4)	28 (84,8)	29 (87,9)	0,72
iDPP4	23 (34,8)	14 (42,4)	9 (27,3)	0,20
Sulfonilurea	15 (22,7)	8 (24,2)	7 (21,2)	0,77
Insulina	17 (25,8)	6 (18,2)	11 (33,3)	0,16
Enfermedad renal crónica <sup>a</sup>	9 (13,6)	2 (6,1)	7 (21,2)	0,07
Hemoglobina (g/dl)	13,8 ± 1,5	14,0 ± 1,5	13,7 ± 1,7	0,40
TFGe (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	66,2 ± 17,3	67,7 ± 17,2	65,2 ± 17,6	0,56

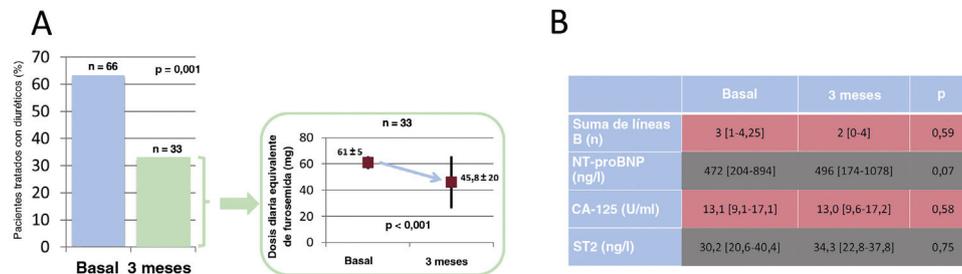
ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; DAI: desfibrilador automático implantable; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil-dipeptidasa 4; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; INRA: inhibidores de la neprilisina y del receptor de la angiotensina II; MC: miocardiopatía; NYHA: *New York Heart Association*; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; TRC: tratamiento de resincronización cardiaca.

<sup>a</sup> Tasa de filtrado glomerular estimada (ecuación de la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

diuréticos más alta (61 ± 5 mg/día) que los pacientes que podían interrumpir el tratamiento diurético (27,6 ± 11,1 mg/día; p = 0,001), y tenían una mayor prevalencia de enfermedad renal crónica y antecedentes de hospitalización previa por IC. Los grupos que recibieron tratamiento con empagliflozina (n = 29) frente a dapagliflozina (n = 37) no se diferenciaron por el porcentaje de pacientes con retirada de diuréticos del asa (p = 0,46) o reducción de la dosis de diurético (p = 0,63). Solo 1 paciente volvió a su dosis anterior de diurético después de la retirada tras la introducción de los iSGLT2.

No hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que pudieron interrumpir el tratamiento diurético en función de la etiología (p = 0,08), que fue mayor entre aquellos en clase funcional de la NYHA II (50%) que en NYHA III (28,5%), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa, probablemente por el pequeño número de pacientes en NYHA III (p = 0,29).

A los 3 meses de seguimiento no hubo cambios considerables en la TFGe (p = 0,20) o el tratamiento de la IC. De hecho, solo el porcentaje de inhibidores de la neprilisina y del receptor de la angiotensina II (INRA) aumentó ligeramente del 48,9 al 53,4%



**Figura 1.** Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 y efecto de la retirada o disminución de diuréticos. A: retirada o reducción de la dosis de los diuréticos iSGLT2 en pacientes que permanecieron en tratamiento con diuréticos. B: congestión pulmonar y biomarcadores al inicio y durante el seguimiento. CA-125: antígeno carbohidrato 125; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propeptido natriurético cerebral; ST2: receptor 2 de la interleucina 1. Los valores expresan mediana [intervalo intercuartílico].

( $p = 0,22$ ). Entre las dosis de tratamiento, solo la dosis de INRA aumentó de modo estadísticamente significativo, de  $233,3 \pm 119,5$  a  $254,2 \pm 114,3$  mg/día ( $p = 0,04$ ).

No se observaron cambios significativos en la suma de las líneas B ( $p = 0,59$ ) o en concentraciones de biomarcadores (figura 1). No hubo hospitalizaciones por IC ni muertes durante el seguimiento.

A pesar de la limitación del pequeño tamaño de la muestra, nuestros resultados actuales indican que la introducción del tratamiento con iSGLT2 podría facilitar la retirada o la reducción de la dosis de diuréticos del asa de los pacientes ambulatorios con IC sin evidencia de empeoramiento de la congestión y evaluados por ecografía pulmonar o biomarcadores de congestión.

En los ensayos clínicos fundamentales con iSGLT2 en IC crónica, el tratamiento con diuréticos se dejó a criterio de los investigadores y rara vez se modificó. En el DAPA-HF<sup>2</sup>, la dosis diurética media no fue diferente entre los grupos después de la aleatorización, aunque una disminución en la dosis de diuréticos fue más frecuente con dapagliflozina. En el EMPEROR-Reduced, los pacientes del grupo de empagliflozina tenían menos probabilidades de requerir intensificación del tratamiento diurético<sup>3</sup>. Recientemente, un estudio retrospectivo de empagliflozina y diuréticos<sup>4</sup> mostró que los diuréticos se redujeron en el 21% de los pacientes y la dosis media de furosemida, en la mitad aproximadamente.

En el estudio actual, se evaluó información adicional sobre la hipervolemia. Nuestros resultados mostraron que el inicio de los iSGLT2 y la reducción simultánea de la dosis de diurético del asa no aumentaron sustancialmente el número de líneas B o los valores de los biomarcadores.

Puesto que este es un estudio no aleatorizado de un solo centro con pacientes estables tratados en una unidad especializada en IC, no se puede excluir la posibilidad de que los pacientes hubieran tolerado la reducción de la dosis de diuréticos incluso sin la introducción de los iSGLT2. Sin embargo, nuestros datos indican que la retirada o reducción de la dosis de diuréticos del asa con la introducción de los iSGLT2 fue segura en pacientes ambulatorios con bajo riesgo y no empeoró la congestión en todo el espectro de la IC, como se había señalado en publicaciones anteriores<sup>5</sup>.

## FINANCIACIÓN

Ninguna.

## CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

M. Domingo Teixidor, J. Lupón, N. Alonso Pedrol y A. Bayés-Genís concibieron y diseñaron el estudio; M. Domingo Teixidor

y J. Lupón redactaron el estudio; M. Domingo Teixidor, M. Ruiz-Cueto, A. Teis Soley y N. Alonso Pedrol recopilaron los datos; J. Lupón llevó a cabo el análisis estadístico.

## CONFLICTO DE INTERESES

A. Bayés-Genís comunica honorarios de AstraZeneca y Boehringer-Ingelheim. El resto de los autores declara no tener ningún conflicto de intereses.

Mar Domingo<sup>a</sup>, María Ruiz-Cueto<sup>a</sup>, Albert Teis<sup>a</sup>, Josep Lupón<sup>a,b,c</sup>, Nuria Alonso<sup>d</sup> y Antoni Bayés-Genís<sup>a,b,c,\*</sup>

<sup>a</sup>Servei de Cardiologia, Unitat d'Insuficiència Cardíaca, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>b</sup>Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>c</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

<sup>d</sup>Servei d'Endocrinologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [abayesgenis@gmail.com](mailto:abayesgenis@gmail.com) (A. Bayés-Genís).

✉ [@mardomingo](https://twitter.com/mardomingo) [@pedrol\\_nuria](https://twitter.com/pedrol_nuria)

On-line el 6 de agosto de 2023

## BIBLIOGRAFÍA

- Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization?. A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:479–487.
- Jackson AM, Dewan P, Anand IS, et al. Dapagliflozin and Diuretic Use in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in DAPA-HF. *Circulation.* 2020;142:1040–1054.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload: EMPEROR-Reduced Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:1381–1392.
- Kim SJ, Kim BJ, Im SI, et al. Effects of Empagliflozin on Diuretics Reduction in Outpatient Heart Failure Patients. *Int J Heart Fail.* 2022;4:183–192.
- Requena-Ibáñez JA, Santos-Gallego CG, Badimón JJ. SGLT2i in heart failure: can their benefits be expanded across the entire spectrum of ejection fraction? *Rev Esp Cardiol.* 2022;75:833–841.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.06.002>  
0300-8932/

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.