

## Artículo original

## La reducción temprana del filtrado glomerular se asocia con aumento de la hemoglobina tras el inicio de dapagliflozina en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida



Gema Miñana<sup>a,b,1</sup>, Rafael de la Espriella<sup>a,1</sup>, Patricia Palau<sup>a</sup>, Martina Amiguet<sup>c</sup>, Julia Seller<sup>d</sup>, José Manuel García Pinilla<sup>b,e</sup>, Eduardo Núñez<sup>a,\*</sup>, José Luis Górriz<sup>f</sup>, Alfonso Valle<sup>d</sup>, Juan Sanchis<sup>a,b</sup>, Antoni Bayés-Genís<sup>b,g</sup> y Julio Núñez<sup>a,b</sup>, en representación de los investigadores del ensayo DAPA-VO<sub>2</sub><sup>2</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universitat de València, INCLIVA, Valencia, España

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

<sup>c</sup>Departamento de Medicina, Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (FISABIO), Universitat Jaume I, Castellón, España

<sup>d</sup>Servicio de Cardiología, Hospital de Denia, Alicante, España

<sup>e</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, IBIMA, Málaga, España

<sup>f</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universitat de València, INCLIVA, Valencia, España

<sup>g</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat de Barcelona, Badalona, Barcelona, España

## Historia del artículo:

Recibido el 7 de noviembre de 2022

Aceptado el 8 de marzo de 2023

On-line el 20 de mayo de 2023

## Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

Dapagliflozina

Cambios en la hemoglobina

Cambios en la tasa de filtrado glomerular estimada

Capacidad funcional máxima

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (iSGLT2) inducen cambios a corto plazo en la función renal y la hemoglobina y su fisiopatología se comprende de manera incompleta. Nuestro objetivo es evaluar la relación entre los cambios de la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) y la hemoglobina tras el inicio de dapagliflozina en pacientes estables con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida (IC-FEr).

**Métodos:** Este análisis *post hoc* de un ensayo clínico aleatorizado evaluó el efecto de la dapagliflozina sobre el consumo máximo de oxígeno a 1 y 3 meses en pacientes ambulatorios con IC-FEr estable (ensayo DAPA-VO<sub>2</sub>, NCT04197635). Se utilizó un análisis de regresión lineal mixta para evaluar la relación entre los cambios en la TFGe y la hemoglobina a 1 y 3 meses.

**Resultados:** Se evaluó a 87 pacientes. La media de edad era 67,0 ± 10,5 años, y 21 pacientes (24,1%) eran mujeres. Las medias basales de TFGe y hemoglobina fueron de 66,9 ± 20,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y 14,3 ± 1,7 g/dl respectivamente. En comparación con el placebo, la TFGe no cambió significativamente en el grupo de dapagliflozina, pero la hemoglobina aumentó significativamente a 1 y 3 meses. A 1 mes, el aumento de la hemoglobina se relacionó con la disminución de la TFGe solo en el grupo de dapagliflozina (p < 0,001). A los 3 meses no había asociación significativa (p = 0,123). Los cambios de la TFGe a 1 y 3 meses no se asociaron con cambios en el consumo pico de oxígeno, la calidad de vida o los péptidos natriuréticos.

**Conclusiones:** En pacientes con IC-FEr estable, los cambios en la TFGe a 1 mes inducidos por la dapagliflozina están en relación inversa con cambios en la hemoglobina. Esta asociación no se observa a los 3 meses.

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

## Early glomerular filtration rate decline is associated with hemoglobin rise following dapagliflozin initiation in heart failure with reduced ejection fraction

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) induce short-term changes in renal function and hemoglobin. Their pathophysiology is incompletely understood. We aimed to evaluate the relationship between 1- and 3-month estimated glomerular filtration rate (eGFR) and hemoglobin changes following initiation of dapagliflozin in patients with stable heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF).

**Methods:** This is a post hoc analysis of a randomized clinical trial that evaluated the effect of dapagliflozin on 1- and 3-month peak oxygen consumption in outpatients with stable HFrEF (DAPA-VO<sub>2</sub> trial, NCT04197635). We used linear mixed regression analysis to assess the relationship between eGFR and hemoglobin changes across treatment arms.

## Keywords:

Heart failure with reduced ejection fraction

Dapagliflozin

Changes in hemoglobin

Changes in estimated glomerular filtration rate

Maximal functional capacity

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: yulnunez@gmail.com (E. Núñez).

@yulnunezvill

<sup>1</sup> Ambos autores han contribuido por igual.

<sup>2</sup> La lista completa de los investigadores del ensayo DAPA-VO<sub>2</sub> se halla en el material adicional.

**Results:** A total of 87 patients were evaluated in this substudy. The mean age was  $67.0 \pm 10.5$  years, and 21 (24.1%) were women. The mean baseline eGFR and hemoglobin were  $66.9 \pm 20.7$  mL/min/ $1.73\text{m}^2$  and  $14.3 \pm 1.7$  g/dL, respectively. Compared with placebo, eGFR did not significantly change at either time points in the dapagliflozin group, but hemoglobin significantly increased at 1 and 3 months. At 1 month, the hemoglobin increase was related to decreases in eGFR only in the dapagliflozin arm ( $P < .001$ ). At 3 months, there was no significant association in either treatment arms ( $P = .123$ ). Changes in eGFR were not associated with changes in peak oxygen consumption, quality of life, or natriuretic peptides.

**Conclusions:** In patients with stable HFrEF, 1-month changes in eGFR induced by dapagliflozin are inversely related to changes in hemoglobin. This association was no longer significant at 3 months.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida  
 iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2  
 MLHFQ: minnesota living with heart failure questionnaire  
 NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral  
 TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada  
 VO<sub>2</sub>máx: consumo máximo de oxígeno

## INTRODUCCIÓN

La evidencia previa muestra que los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) originan una reducción a corto plazo de la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) en algunos pacientes<sup>1</sup>. Aunque la mayoría de estos cambios fueron leves y transitorios y no comportaron peores resultados<sup>1,2</sup>, generaron incertidumbre y, a veces, fueron el motivo de retirada del tratamiento<sup>3</sup>.

El aumento a corto plazo de la hemoglobina y el hematocrito es una manifestación común tras el inicio de los iSGLT2<sup>4</sup> y se ha relacionado con respuestas clínicas favorables, que reflejan el beneficio atribuible a los iSGLT2 en la diabetes mellitus tipo 2 y la insuficiencia cardiaca (IC)<sup>5</sup>. Un aumento a corto plazo de la hemoglobina es un indicador bien conocido de hemoconcentración en pacientes con IC tratados con diuréticos<sup>6</sup>. Gracias a las propiedades acuáticas de los iSGLT2, el aumento de hemoglobina tras el inicio de los iSGLT2 también se ha propuesto como un marcador de hemoconcentración, especialmente a corto plazo<sup>7,8</sup>. Del mismo modo, existe evidencia acumulada de pacientes con IC tratados con una estrategia diurética intensiva que respalda el papel de los aumentos de creatinina/descensos de la TFGe como marcadores de hemoconcentración más que de un verdadero deterioro de la función renal, sobre todo cuando los cambios son leves y transitorios<sup>1,2</sup>. Por lo tanto, proponemos que un deterioro de la función renal tras el inicio de los iSGLT2 puede estar relacionado con el aumento de hemoglobina como marcador de hemoconcentración.

En este estudio, el objetivo es evaluar la asociación entre los cambios en la TFGe ( $\Delta$ TFGe) y la hemoglobina ( $\Delta$ Hb) 1 mes y 3 meses tras el inicio de dapagliflozina en pacientes con IC estable y fracción de eyección reducida (IC-FEr).

## MÉTODOS

### Población del estudio

Este es un análisis *a posteriori* del ensayo DAPA-VO<sub>2</sub><sup>9</sup>, un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, con doble enmascaramiento, a

iniciativa del investigador y diseñado para estudiar el efecto de la dapagliflozina en la capacidad funcional máxima evaluada mediante el consumo máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub>máx) en pacientes ambulatorios con IC-FEr estable. Se aleatorizó a los pacientes 1:1 para que recibieran dapagliflozina o placebo. El VO<sub>2</sub>máx se calculó al inicio del estudio y tras 1 y 3 meses. Este estudio fue aprobado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de nuestro centro. Este estudio se registró en ClinicalTrials.gov (NCT04197635). Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado. Formaron la población del estudio pacientes con IC crónica estable (clase funcional de la *New York Heart Association* [NYHA] II-III/IV) y fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\leq 40\%$ . Los criterios de selección, las técnicas del estudio y las principales conclusiones ya se publicaron antes<sup>9</sup>. Se excluyó de este análisis a los pacientes con enfermedades o tratamientos que puedan afectar a las concentraciones de hemoglobina (2 pacientes con hemorragia gastrointestinal y 1 que recibía metotrexato).

### Técnicas

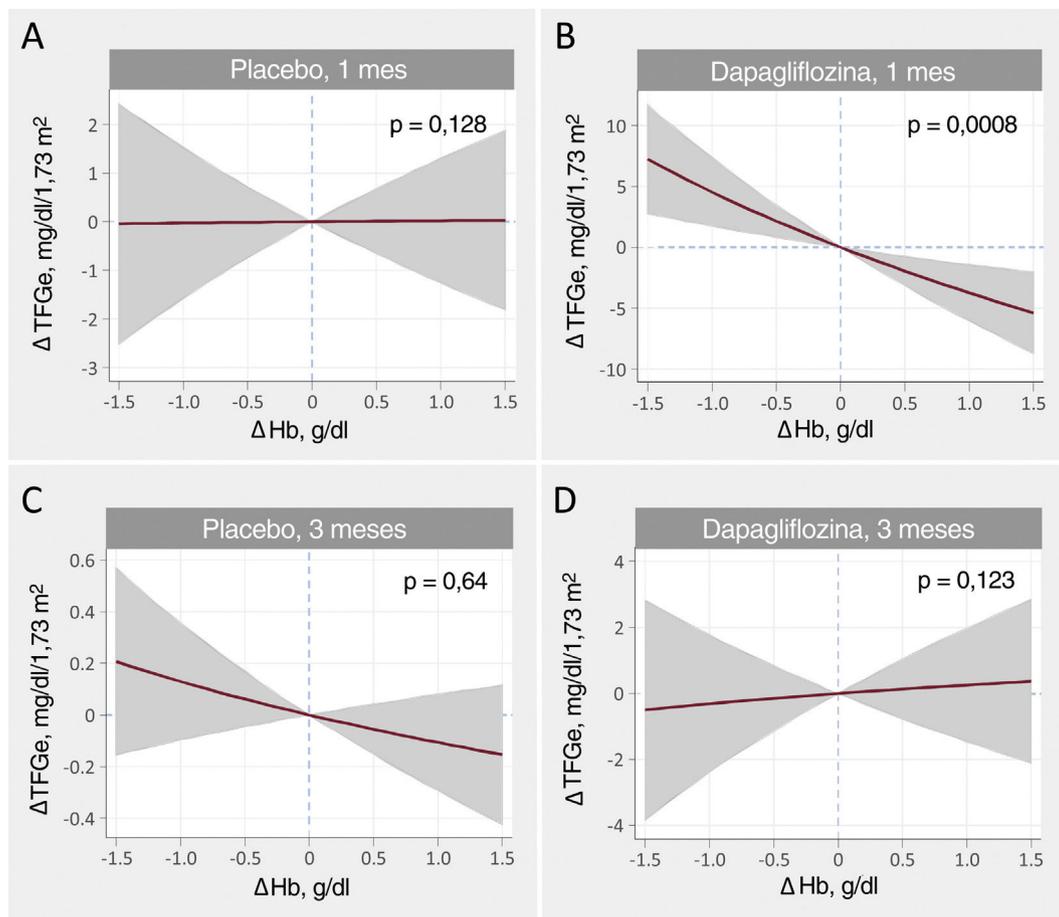
Los pacientes aleatorizados realizaron una ergoespirometría inicial y otras 2 al mes y a los 3 meses, con pruebas de esfuerzo cardiopulmonar progresivo y limitado por los síntomas en una bicicleta ergométrica. La capacidad funcional máxima se definió como el punto en que el paciente dejaba de pedalear debido a los síntomas y el cociente respiratorio (CR) era  $\geq 1,05$ . El VO<sub>2</sub>máx se definió como el valor más alto de VO<sub>2</sub> durante los últimos 20 s de ejercicio. Durante las visitas del estudio, se realizaron una prueba de 6 min de marcha, una ecocardiografía y una evaluación de la calidad de vida con el *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ), y se tomaron muestras de sangre. La TFGe se calculó con la ecuación de la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI)<sup>10</sup>. Se analizó la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) mediante ensayo inmunoenzimático estándar (Elecys NT-proBNP assay, Roche Diagnostics, Suiza). Ninguno de los pacientes recibió hierro por vía intravenosa o agentes estimuladores de la eritropoyetina durante el periodo de estudio.

### Objetivos

Los objetivos de este estudio fueron: *a*) la relación entre los  $\Delta$ TFGe y los cambios de Hb a 1 y 3 meses tras la aleatorización del tratamiento, y *b*) la relación entre los  $\Delta$ TFGe y los cambios en VO<sub>2</sub>máx, MLHFQ y NT-proBNP después del tratamiento con dapagliflozina en ambos momentos.

### Análisis estadísticos

Las variables continuas se expresan como media ( $\pm 1$  desviación estándar) o mediana [intervalo intercuartílico] y las variables



**Figura 1.** Relación entre los cambios en la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) y la hemoglobina al mes y a los 3 meses. A: cambios a 1 mes, placebo. B: cambios a 1 mes, dapagliflozina. C: cambios a los 3 meses, placebo. D: cambios a los 3 meses, dapagliflozina. Estimaciones ajustadas a los valores basales de TFGe, hemoglobina, presión arterial sistólica, fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP), dosis equivalentes de furosemida, tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)/antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II)/sacubitrilo-valsartán y tratamiento con antagonistas de la aldosterona.  $\Delta$ TFGe: cambios en la tasa de filtrado glomerular estimada;  $\Delta$ Hb: cambios en la hemoglobina.

discretas, como porcentajes. Al inicio del estudio, las medias, medianas y frecuencias se compararon entre los grupos de tratamiento mediante la prueba de la t de Student, la prueba de Wilcoxon y la prueba de la  $\chi^2$  respectivamente.

Con un diseño de ANCOVA, los principales objetivos de este estudio incluyeron cambios absolutos ( $\Delta$ TFGe) y porcentuales ( $\Delta$ TFGe%) de la TFGe desde el inicio. Las variables de exposición, cuya asociación con los 2 objetivos se probó, también se modelaron como cambios desde el inicio e incluyeron  $\Delta$ Hb,  $\Delta$ VO<sub>2</sub>máx,  $\Delta$ MLHFQ y  $\Delta$ NT-proBNP. Por consiguiente, todos los análisis incluyeron el valor basal del objetivo y el valor basal de la exposición como covariables. El análisis principal modeló  $\Delta$ TFGe y el logaritmo de  $\Delta$ Hb a 1 mes y a 3 meses utilizando modelos de regresión lineal mixtos. En la figura 1, los valores del logaritmo de  $\Delta$ Hb se transformaron de nuevo a los valores brutos al obtener predicciones no lineales usando el comando predictnl en Stata. Los análisis secundarios incluyeron el modelado de  $\Delta$ TFGe, independientemente con  $\Delta$ VO<sub>2</sub>máx,  $\Delta$ MLHFQ y  $\Delta$ NT-proBNP. Cada modelo incluyó la identificación del paciente y el centro de estudio como intersecciones aleatorias y las visitas (1 y 3 meses), como coeficientes aleatorios. La estructura de varianza-covarianza elegida para los efectos aleatorios fue «no estructurada». El efecto del periodo se incluyó al modelar la interacción

entre el tratamiento y el periodo. Las covariables incluidas en cada modelo se eligieron en función de la verosimilitud biológica e independientemente del valor de p. La lista de covariables en cada modelo se presenta en la leyenda de la figura correspondiente e incluye el valor basal de la TFGe. Los resultados se presentan como medias de mínimos cuadrados con intervalos de confianza del 95% (IC95%) y valores de p. La estabilidad estadística de los resultados se probó con una técnica de remuestreo con reposición. Se empleó a partir de 300 muestras *bootstrap* (remuestreo con reposición). Todos los análisis se realizaron con STATA 16.1 (Stata Statistical Software, versión 16 [2019]; StataCorp, Estados Unidos).

## RESULTADOS

En este análisis se evaluó a 87 pacientes. La media de edad fue  $67,0 \pm 10,5$  años, 21 pacientes (24,1%) eran mujeres y 72 (82,8%) permanecían estables en NYHA II. Los valores medios de VO<sub>2</sub>máx, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, TFGe y Hb fueron  $13,0 \pm 3,3$  ml/kg/min,  $33,7 \pm 5,3\%$ ,  $66,9 \pm 20,7$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y  $14,3 \pm 1,7$  g/dl respectivamente. Al inicio del estudio, 30 pacientes (34,5%) mostraron TFGe  $\leq 60$  y 16 (18,4%),  $\leq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. No se

**Tabla 1**  
Características basales de los pacientes estratificados por grupo de aleatorización

Variables	Todos los pacientes (N=87)	Placebo (n=42)	Dapagliflozina (n=45)	p
<i>Características sociodemográficas y antecedentes médicos</i>				
Edad (años)	69 [61-74,2]	67,5 [60,1-74,3]	69,8 [62,4-74]	0,816
Varones	66 (75,9)	31 (73,8)	35 (77,8)	0,666
IMC	27,8 ± 4,3	28,3 ± 4,3	27,3 ± 4,4	0,317
Hipertensión	67 (77)	34 (81)	33 (73,3)	0,399
Diabetes mellitus	29 (32,2)	13 (28,9)	16 (35,6)	0,499
Dislipemia	57 (65,5)	28 (66,7)	29 (64,4)	0,827
Tabaquismo actual	19 (21,8)	10 (23,8)	9 (20)	0,667
Exfumador	27 (31)	15 (35,7)	12 (26,7)	0,362
Antecedentes de CI	48 (55,2)	21 (50)	27 (60)	0,349
Antecedentes de EPOC	23 (26,4)	13 (31)	10 (22,2)	0,356
NYHA II/IV	78 (89,7)	37 (88,1)	41 (91,1)	0,644
<i>Constantes vitales y electrocardiograma</i>				
Frecuencia cardiaca (lpm)	70 [61-82]	71 [63-83]	70 [60-80]	0,531
PAS (mmHg)	118 [110-128]	117 [110-130]	120 [110-124]	0,972
PAD (mmHg)	60 [60-70]	60 [60-70]	60 [60-70]	0,813
Fibrilación auricular	49 (56,3)	23 (54,8)	26 (57,8)	0,777
BRI	14 (45,2)	9 (50)	5 (38,5)	0,524
<i>Valores de laboratorio</i>				
Hemoglobina (g/dl)	14,3 ± 1,7	14,3 ± 1,7	14,2 ± 1,8	0,809
TFGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	66,4 ± 21,8	68,8 ± 23	64,1 ± 20,7	0,309
Sodio sérico (mEq/l)	139,9 ± 2,5	140 ± 2,6	139,9 ± 2,5	0,837
NT-proBNP (pg/ml)	1279,5 [885-2.267]	1839 [924-2.416]	1085 [889-1.688]	0,297
CA125 (U/ml)	10,8 [7-16,1]	11 [7,5-17,5]	9,2 [6-16]	0,711
<i>Ecocardiografía</i>				
FEVI (%)	35,4 [30,2-37,8]	35,4 [30,0-37,9]	35,4 [30,2-37,7]	0,925
Índice de volumen de la aurícula izquierda (ml/m <sup>2</sup> )	42 [30,9-51,7]	42 [33-56,7]	39,9 [30,1-51,7]	0,651
Índice E/e'	12,8 [9-15,4]	13,3 [9,2-15]	12,2 [8,8-15,4]	0,969
<i>Ergoespirometría</i>				
VO <sub>2</sub> máx (ml/kg/min)	13 ± 3,3	12,5 ± 3,1	13,4 ± 3,5	0,228
Porcentaje de VO <sub>2</sub> máx previsto (%)	55,9 [48,8-67,3]	55,9 [48,8-65,7]	55,9 [49,7-67,9]	0,419
Pendiente VE/VC <sub>2</sub>	34,7 [32,3-39]	36,3 [32,8-39,4]	33,8 [31,5-38,8]	0,845
CR	1,22 ± 0,13	1,20 ± 0,12	1,23 ± 0,13	0,349
<i>Tratamiento médico</i>				
Diuréticos del asa	74 (85,1)	35 (83,3)	39 (86,7)	0,663
IECA o ARA-II o sacubitrilo-valsartán	84 (96,6)	40 (95,2)	44 (97,8)	0,517
Sacubitrilo-valsartán	77 (88,5)	37 (88,1)	40 (88,9)	0,908
ARM	65 (74,7)	30 (71,4)	35 (77,8)	0,496
Bloqueadores beta	76 (87,4)	35 (83,3)	41 (91,1)	0,275

ARA-II: antagonistas del receptores de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; BRI: bloqueo de rama izquierda; CA125: antígeno carbohidrato 125; CI: cardiopatía isquémica; CR: cociente respiratorio; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo evaluada por el método de Simpson; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; VO<sub>2</sub>máx: consumo máximo de oxígeno; pendiente VE/VC<sub>2</sub>: eficiencia ventilatoria.

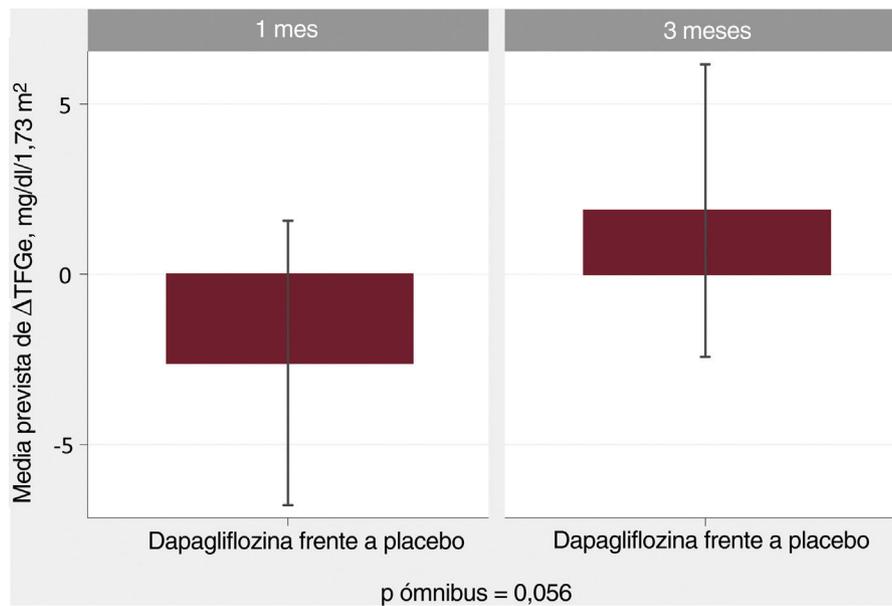
Salvo otra indicación, las variables continuas se presentan como mediana [intervalo intercuartílico] y las cualitativas, como n (%).

encontraron diferencias significativas en las características basales entre tratamientos (tabla 1), incluidas la TFGe y la hemoglobina.

### Cambios en la tasa de filtrado glomerular estimada

En comparación con el placebo, la TFGe no cambió significativamente tras 1 o 3 meses (figura 2). Al mes, los pacientes asignados a dapagliflozina mostraron una reducción no significa-

tiva de la TFGe ( $\Delta$ , -2,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [IC95%, -6,8 a 1,6; p = 0,163]). A los 3 meses, las diferencias continuaron siendo no significativas ( $\Delta$  +1,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [IC95%, -2,4 a 6,2; p = 0,331]), como se presenta en la figura 1. Asimismo, el  $\Delta$ TFGe% no cambió en los distintos grupos de tratamiento a 1 mes ( $\Delta$ , -2,1% [IC95%, -6,4 a 2,3; p = 0,495]) o a 3 meses ( $\Delta$ , +2,5% [IC95%, -1,9 a 6,9; p = 0,373]). La proporción de eventos de disminución de la TFGe por encima del 10% desde el inicio (en los cambios) fue mayor en el grupo de dapagliflozina al mes (el 22,2 frente al 4,8%;



**Figura 2.** Cambios medios previstos en la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) de pacientes asignados a dapagliflozina frente a placebo a 1 mes y a los 3 meses.  $\Delta$ TFGe: cambios en la tasa de filtrado glomerular estimada.

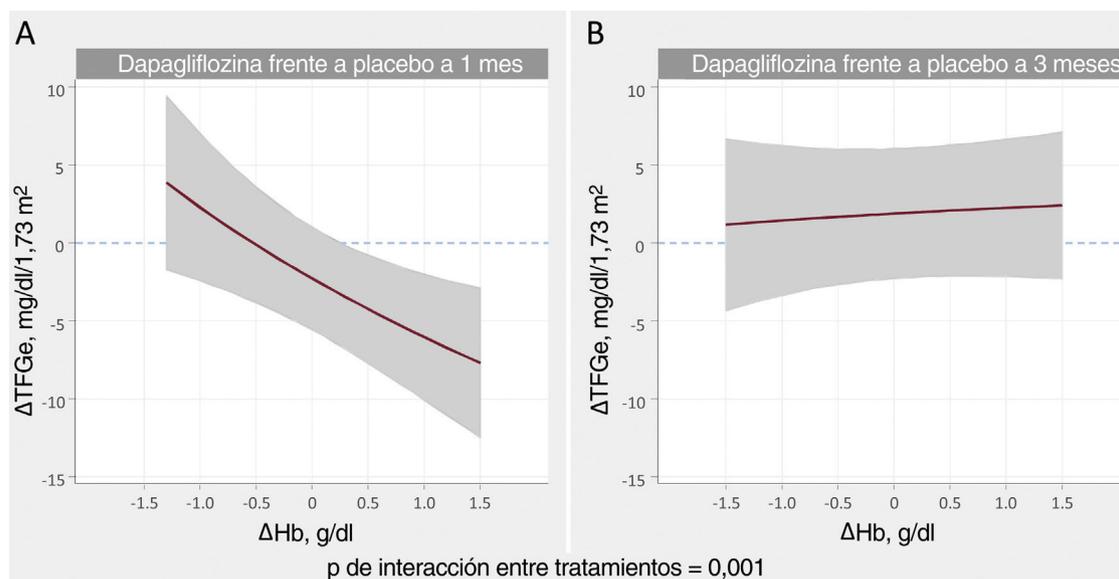
$p = 0,018$ ), pero no hubo diferencias a los 3 meses (el 13,3 frente al 16,7%;  $p = 0,663$ ). Para la mayoría de los pacientes que mostraron una disminución de la TFGe por encima del 10% (cambios transitorios), fue solo en un momento determinado (17 de 21: 80,9%). Solo 4 pacientes mostraron una disminución constante de la TFGe por encima del 10% a 1 y 3 meses (cambios constantes).

### Cambios en la hemoglobina

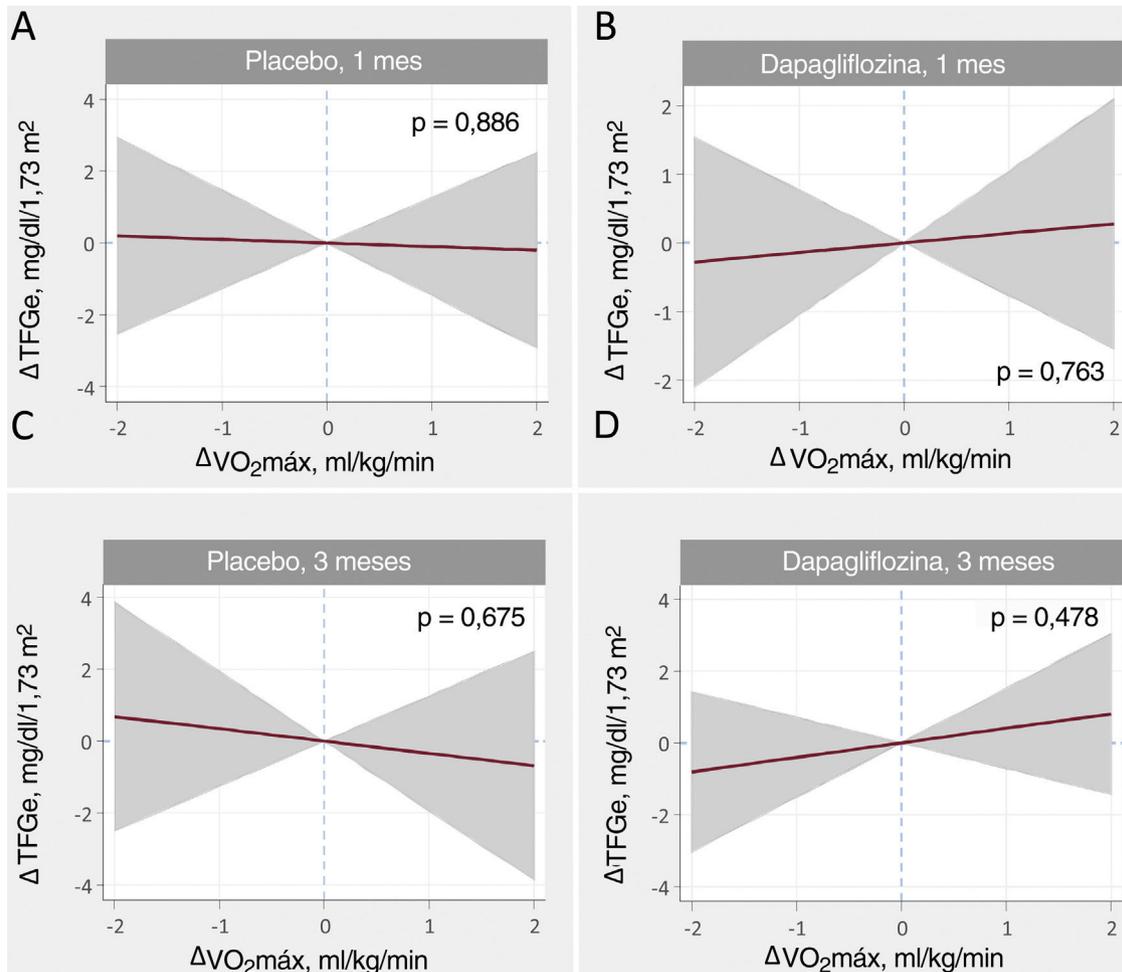
En comparación con el placebo, la Hb aumentó significativamente en los pacientes tratados con dapagliflozina (al mes:  $\Delta$ , +0,45 g/dl [IC95%, 0,03-0,88;  $p = 0,037$ ]; a los 3 meses:  $\Delta$ , +0,55 g/dl [IC95%, 0,12-0,98;  $p = 0,012$ ]).

### Relación entre los cambios en la tasa de filtrado glomerular estimada y los cambios en la hemoglobina

En el análisis multivariante, el tratamiento con dapagliflozina afectó de manera diferencial a la asociación entre  $\Delta$ Hb y  $\Delta$ TFGe entre visitas ( $p$  de la interacción = 0,001). Las trayectorias ajustadas por covariables de  $\Delta$ Hb y  $\Delta$ TFGe se muestran en la figura 1. A 1 mes, la pendiente de  $\Delta$ Hb no estaba relacionada con la de  $\Delta$ TFGe en el grupo de placebo (figura 1A,  $p = 0,128$ ). En cambio, en los pacientes que recibieron dapagliflozina, la pendiente de  $\Delta$ Hb se asoció inversamente con la de  $\Delta$ TFGe ( $p < 0,001$ ) (figura 1B). A los 3 meses, no se encontró asociación significativa (figura 1C y D). Los gráficos de diferencias entre tratamientos (dapagliflozina frente a



**Figura 3.** Relación entre los cambios en la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) y la hemoglobina. Comparación entre tratamientos (dapagliflozina frente a placebo). A: cambios al mes. B: cambios a los 3 meses. Estimaciones ajustadas a los valores basales de TFGe, hemoglobina, presión arterial sistólica, fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), dosis equivalentes de furosemida, tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)/antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II)/sacubitrilo-fursartán y tratamiento con antagonistas de la aldosterona.  $\Delta$ Hb: cambios en la hemoglobina;  $\Delta$ TFGe: cambios en la tasa de filtrado glomerular estimada.



**Figura 4.** Relación entre los cambios en el consumo máximo de oxígeno ( $VO_2$ máx) y los cambios en la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) al mes y a los 3 meses. A: cambios al mes, placebo. B: cambios al mes, dapagliflozina. C: cambios a los 3 meses, placebo. D: cambios a los 3 meses, dapagliflozina. Estimaciones ajustadas a los valores basales de TFGe, hemoglobina, presión arterial sistólica, fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), dosis equivalentes de furosemida, tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)/antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II)/sacubitrilo-valsartán y tratamiento con antagonistas de la aldosterona.  $\Delta$ TFGe: cambios en la tasa de filtrado glomerular estimada;  $\Delta$ VO<sub>2</sub>máx: cambios en el consumo máximo de oxígeno.

placebo) mostraron que los aumentos de Hb > 0,3 g/dl se asociaron significativamente con una disminución significativa y casi lineal de la TFGe al mes (IC95% por debajo del eje de ordenadas de 0) (figura 3A). A los 3 meses no se encontró ningún efecto entre tratamientos (figura 3B).

Se obtuvieron resultados similares cuando el  $\Delta$ Hb se modeló respecto al  $\Delta$ TFGe%. Un  $\Delta$ Hb positivo predijo una disminución del  $\Delta$ TFGe% al mes en el grupo de dapagliflozina, pero no en el de placebo. En comparación con el placebo, un aumento de la Hb se asoció con una disminución de la TFGe en el grupo de dapagliflozina (figura 1 del material adicional). A los 3 meses no hubo relación entre  $\Delta$ Hb y  $\Delta$ TFGe% con ninguno de los tratamientos, sin evidencia de una diferencia significativa de los efectos entre tratamientos (figura 2 del material adicional).

### Relación entre los cambios en la tasa de filtrado glomerular estimada y los objetivos de eficacia

#### Cambios en el $VO_2$ máximo

No se encontró evidencia de una relación significativa entre  $\Delta$ TFGe y  $\Delta$ VO<sub>2</sub>máx ni en los grupos de tratamiento ni en

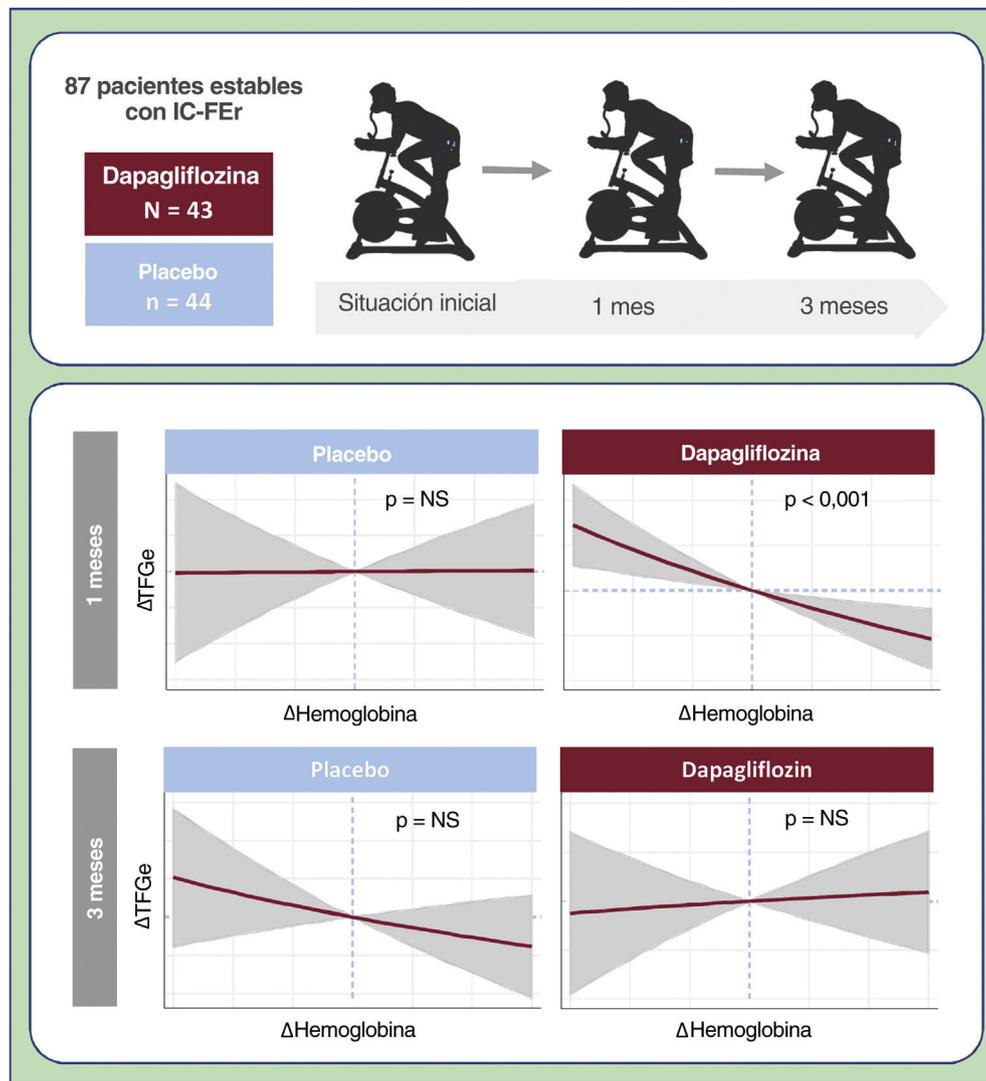
momentos determinados (figura 4). Del mismo modo, la comparación entre tratamientos no mostró diferencias significativas (figura 3 del material adicional).

#### Cambios en la calidad de vida y en la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral

La dapagliflozina y el  $\Delta$ TFGe asociados a placebo no estuvieron relacionados con  $\Delta$ MLHFQ ni con  $\Delta$ NT-proBNP en ningún momento (figura 4 del material adicional). Además, las gráficas entre tratamientos no mostraron diferencias significativas (figuras 5 y 6 del material adicional).

## DISCUSIÓN

En este análisis *a posteriori* del ensayo DAPA-VO<sub>2</sub>, se encontró que los cambios en la TFGe al mes estaban en relación inversa con los cambios en la Hb tras el inicio de dapagliflozina en pacientes con IC-Fer ambulatoria estable. En otras palabras, la disminución inicial de la TFGe se relacionó con el aumento de la Hb, un parámetro reconocido que indica una respuesta clínica



**Figura 5.** Ilustración central. Relación entre la tasa de filtrado glomerular a corto plazo y los cambios en la hemoglobina tras el inicio de dapagliflozina en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida. TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; NS: no significativo.

favorable. Esta asociación no fue significativa a los 3 meses (figura 5). Los resultados actuales apuntan a una conexión fisiológica a corto plazo entre la cinética de ambos marcadores, lo que indica que la hemoconcentración puede explicarla en parte. Esto también puede explicar la ausencia de una relación significativa entre los cambios a corto plazo en la TFGe y los cambios en la capacidad funcional, la calidad de vida y los péptidos natriuréticos. En un seguimiento más prolongado (3 meses), los cambios en la TFGe no parecían relacionados con los cambios en la Hb.

#### Cambios en la hemoglobina tras el inicio de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 en la insuficiencia cardiaca

Se ha descrito un aumento significativo de la Hb y el hematocrito tras el inicio de los iSGLT2<sup>11</sup>. Curiosamente, los cambios en el hematocrito fueron el predictor individual más fiable en la reducción del riesgo de muerte cardiovascular en el ensayo EMPA-REG OUTCOME<sup>12</sup>. Más recientemente, Fitchett et al.<sup>13</sup>

comunicaron que la Hb y el hematocrito representaron más de la mitad de la reducción del riesgo de mortalidad y hospitalización atribuida a empagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida. En pacientes con IC descompensada, el aumento relativo de los elementos celulares en la sangre se utiliza comúnmente para comprobar la respuesta diurética y se asocia con mejores resultados. Entre ellos, la Hb y el hematocrito son los parámetros más utilizados<sup>14</sup> y se incluyen en las fórmulas más utilizadas para estimar el volumen plasmático<sup>15</sup>. El mecanismo exacto que subyace a los resultados beneficiosos de la IC continúa siendo incierto, específicamente respecto al hecho de si los beneficios observados se atribuyen a un aumento directo del hematocrito o intervienen factores asociados con el aumento del hematocrito, aunque parece que esta última es la explicación más probable<sup>7</sup>.

Existe evidencia que respalda el efecto diurético, predominantemente acuárético, de los iSGLT2<sup>16,17</sup>. Algunos estudios sostienen que el aumento de las cifras de hematocrito y Hb puede explicarse por la contracción del volumen circulante, especialmente a corto plazo<sup>18</sup>. Por lo tanto, imaginamos que la hemoconcentración puede desempeñar un papel en la explicación del aumento de la

hemoglobina, al menos los primeros días o semanas tras el inicio de los iSGLT2<sup>7</sup>. Sin embargo, a medio y largo plazo otros factores, como el aumento de la producción de eritropoyetina y los cambios en el metabolismo del hierro<sup>19,20</sup>, pueden explicar la mayoría de los cambios en masa de los glóbulos rojos.

### Fisiopatología de los cambios en la función renal tras el inicio de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

Estudios previos con iSGLT2 en pacientes con IC crónica estable<sup>21,22</sup>, diabetes tipo 2<sup>23,24</sup> e insuficiencia renal crónica<sup>25</sup> mostraron de manera sistemática una ligera disminución a corto plazo de la TFGe, seguida de una disminución más lenta con el tiempo y una reducción de los eventos adversos renales, al contrario de lo que ocurrió en pacientes con placebo<sup>21–25</sup>. Asimismo, en un subestudio del ensayo EMPULSE, Voors et al.<sup>26</sup> comunicaron que los pacientes hospitalizados por IC aguda tratados con empagliflozina mostraron un deterioro de la función renal a los 15 días, sin cambios a los 90 días. En un subestudio del EMPEROR-Reduced Trial, Zannad et al.<sup>27</sup> describieron que se observó una disminución modesta de la TFGe con más frecuencia en pacientes que recibieron empagliflozina que en aquellos que recibieron placebo. A diferencia de los pacientes tratados con placebo, estos cambios no se asociaron con un peor pronóstico. La mayor parte de la evidencia de los estudios controlados muestra que la caída inicial de la TFGe tras el inicio de los iSGLT2 es pequeña y transitoria y no tiene implicaciones clínicas adversas. Este mismo mensaje también se ha repetido en grandes estudios de la vida real en consumidores de iSGLT2<sup>28</sup>. Los resultados del presente estudio coinciden con estos mensajes al no mostrar ninguna relación entre los cambios en la TFGe y los cambios en la capacidad funcional máxima, la calidad de vida y los péptidos natriuréticos.

Los mecanismos de esta disminución inicial de la TFGe tras el inicio de los iSGLT2 no se comprenden totalmente. En los estudios de diabetes tipo 2, la mayoría de estos cambios se han atribuido a cambios hemodinámicos intraglomerulares (un aumento de la excreción tubular de sodio y cloruro es detectado por la mácula densa, lo que provoca la vasoconstricción aferente, que da lugar a una reducción de la circulación sanguínea renal y, por lo tanto, del filtrado glomerular)<sup>29</sup>. Sin embargo, quizá no sea el único mecanismo que explique los cambios de la TFGe en todo el espectro de pacientes con IC, ya que en la mayoría de ellos no hay evidencia de hiperfiltración<sup>30</sup>.

En la IC aguda, algunos datos muestran que la importancia clínica del aumento de la creatinina/disminución de la TFGe depende en gran medida de los marcadores indirectos de congestión y respuesta diurética<sup>31,32</sup>. Por ejemplo, en 2 grandes cohortes de pacientes con IC aguda, el empeoramiento de la función renal durante los primeros 4 días no se asoció con peores resultados cuando los pacientes tuvieron una buena respuesta diurética<sup>31</sup>. Curiosamente, en un subestudio del ensayo EVEREST, McCallum et al.<sup>32</sup> comunicaron un efecto heterogéneo de la disminución de la TFGe en los marcadores indirectos de congestión y hemoconcentración. De manera específica, la disminución de la TFGe no se asoció con resultados adversos en pacientes con un mayor aumento en el hematocrito y una disminución en NT-proBNP. En cambio, una disminución de la TFGe se asoció con peores resultados en pacientes sin evidencia de congestión/hemoconcentración<sup>32</sup>. Curiosamente, en el mismo estudio, los pacientes con una mayor disminución de la función renal fueron aquellos con un mayor aumento del hematocrito<sup>32</sup>. Por lo tanto, en pacientes con IC, en concreto en el contexto agudo, los cambios de la TFGe deben interpretarse teniendo en cuenta su estado clínico y de congestión. Los cambios pequeños y transitorios en pacientes con una respuesta diurética adecuada

pueden deberse a la hemoconcentración en lugar de a un verdadero empeoramiento de la función renal<sup>33</sup>.

### La importancia clínica de la conexión entre el aumento de hemoglobina y la disminución de la TFGe tras el inicio de los iSGLT2

En el contexto de la IC y según los resultados del presente estudio, se propuso que la caída inicial de la TFGe tras el inicio de los iSGLT2 puede reflejar hemoconcentración en lugar de otros mecanismos. Los siguientes puntos respaldan esta hipótesis.

- En pacientes con IC tratados con diuréticos, los aumentos a corto plazo de la Hb y una disminución de la TFGe son indicadores reconocidos de hemoconcentración. En el caso de la TFGe, esto es especialmente cierto cuando la disminución se produce paralelamente a la evidencia de otros parámetros de hemoconcentración y una respuesta clínica y diurética adecuada<sup>32,33</sup>. En esta línea, un subestudio del EMPA-RESPONSE mostró que la empagliflozina aumentó la osmolalidad plasmática y se asoció con una disminución temporal de la TFGe<sup>8</sup>. En el presente estudio, se encontró una fuerte asociación entre el aumento de Hb al mes y la disminución de la TFGe, como se encontró previamente con el uso de otros hidruréticos como el tolvaptán<sup>32</sup>. Por lo tanto y dado el importante papel de la hipervolemia en pacientes con IC<sup>34</sup>, especulamos que a corto plazo la mayoría de los efectos beneficiosos a corto plazo de la dapagliflozina pueden deberse a la descongestión. Con un seguimiento más prolongado, parece que la cinética de ambos biomarcadores no está relacionada, lo que indica que mecanismos distintos de la descongestión/hemoconcentración pueden desempeñar un papel predominante.

- La disminución inicial de la TFGe tras el inicio de los iSGLT2 es pequeña y transitoria y generalmente no tiene consecuencias clínicas. Las conclusiones del presente estudio ofrecen evidencia adicional al respecto y muestran que los pacientes con una caída inicial al mes no presentaron disminución de la TFGe a los 3 meses. Además, estos cambios fueron pequeños en magnitud y, lo que es más importante, no estaban relacionados con el estado funcional o el deterioro de la calidad de vida.

Se justifica la realización de nuevos estudios para confirmar estas conclusiones en la IC y otras situaciones clínicas como la insuficiencia renal crónica, en la que los iSGLT2 también han demostrado su utilidad clínica<sup>35,36</sup>.

### LIMITACIONES

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que correlaciona el aumento de la Hb tras la administración de iSGLT2 con cambios en la función renal. Con todo, nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, se trata de un análisis *a posteriori* de un ensayo clínico aleatorizado. Dado que nuestros hallazgos no se corrigieron por numerosas pruebas, existe un mayor riesgo de error de tipo I<sup>37</sup>. En segundo lugar, este estudio tiene las limitaciones inherentes a un ensayo con escasa potencia estadística. En tercer lugar, la mayoría de los cambios en la función renal fueron leves y transitorios; por ello, estas conclusiones no pueden extrapolarse a formas más graves de insuficiencia renal. En cuarto lugar, no se pueden explorar los cambios a medio y largo plazo de la función renal y la Hb o deducir su importancia biológica o clínica con los datos actuales. En quinto lugar, el hematocrito no se registró de manera uniforme durante el ensayo, lo que impide la evaluación de su relación con los cambios en la TFGe. En sexto lugar, no se pueden extrapolar estas conclusiones a otras situaciones clínicas distintas de la IC en que con frecuencia se utilizan los iSGLT2. Por último, no se midieron el volumen

plasmático, la osmolaridad u otros parámetros que pudieran contribuir a respaldar la fisiopatología de esta interacción.

## CONCLUSIONES

En pacientes con IC-FER estable, los cambios en la TFGe inducidos por dapagliflozina al mes estaban en relación inversa con los cambios en la Hb. Sin embargo, a los 3 meses no había asociación en los cambios de la TFGe y la Hb. Se requieren más estudios para confirmar estas conclusiones y descifrar el significado biológico de esta asociación.

## FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido financiado en parte por una subvención ilimitada de AstraZeneca (ESR-17-13447), Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos INCLIVA, *Health Research Institute, Spanish Clinical Research Network (SCReN)*; números de subvención: PT17/0017/0003 y PT20/00100, y CIBERCV; números de subvención: 16/11/00420, 16/11/00403 y 16/11/00486.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

G. Miñana y R. de la Espriella: conceptualización, conservación de los datos, investigación, metodología, administración del proyecto, validación, visualización, redacción-borrador original; redacción, revisión y edición. P. Palau, M. Amiguet y J. Seller: conservación de los datos, investigación, metodología, validación, visualización, redacción, revisión y edición. J.M. García Pinilla: investigación, metodología, validación, visualización, redacción, revisión y edición. E. Núñez: análisis formal, investigación, metodología, administración del proyecto, recursos, *software*, supervisión, validación, redacción, revisión y edición. J.L. Górriz, A. Valle, J. Sanchis y A. Bayés-Genís: investigación, metodología, validación, visualización, redacción, revisión y edición. J. Núñez: conceptualización, análisis formal, adquisición de fondos, investigación, metodología, administración del proyecto, recursos, *software*, supervisión, validación, visualización, redacción-borrador original; redacción, revisión y edición.

## CONFLICTO DE INTERESES

G. Miñana ha recibido honorarios como conferenciante de Abbott Vascular; R. de la Espriella informa de honorarios personales de AstraZeneca, Novartis, Boehringer-Ingelheim y NovoNordisk; P. Palau ha recibido honorarios por participar en actividades formativas de Servier; M. Amiguet informa de honorarios personales de AstraZeneca, Novartis, Boehringer-Ingelheim, Lilly y Pfizer; J. Seller informa de honorarios como conferenciante de AstraZeneca y Boehringer-Ingelheim; J.M. García Pinilla informa de honorarios personales de AstraZeneca y Esteve; J.L. Górriz ha recibido honorarios por participar en consejos asesores y actividades formativas de AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, NovoNordisk, Bayer y Novartis; A. Valle informa de honorarios como conferenciante de AstraZeneca; J. Sanchis ha recibido honorarios como conferenciante de Abbott Vascular y Prosmédica; A. Bayés-Genís ha impartido conferencias y/o participado en consejos asesores de Abbott, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Novartis, Roche Diagnostics y Vifor; J. Núñez informa de honorarios personales de AstraZeneca, Novartis, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, Rovi, NovoNordisk y Vifor Pharma. J. Sanchis es editor jefe de *Rev Esp Cardiol*. Se ha seguido el procedimiento editorial de la revista para garantizar un trata-

miento imparcial del original. Los demás autores no tienen nada que declarar.

## ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- El uso de iSGLT2 se ha asociado con una reducción a corto plazo de la TFGe.
- Estos cambios en la TFGe generalmente son leves y transitorios y no están asociados con un pronóstico adverso.
- Otro hallazgo común tras el inicio de los iSGLT2 es un aumento a corto plazo de la hemoglobina y el hematocrito. La magnitud de este aumento se ha asociado con respuestas clínicas favorables que reflejan el beneficio atribuible a los iSGLT2 en pacientes con diabetes tipo 2 e IC.

## ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- En este subanálisis del ensayo DAPA-VO<sub>2</sub>, se halló relación inversa entre los cambios en la TFGe al mes y los cambios en la hemoglobina tras el inicio de dapagliflozina en pacientes estables con IC-FER.
- La asociación entre los cambios en la TFGe y la hemoglobina ya no se observó a los 3 meses.
- Nuestras conclusiones apuntan a una conexión fisiológica a corto plazo entre la cinética de los 2 marcadores, lo que indica que la hemoconcentración puede ser una explicación parcial.

## ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.recesp.2023.03.006](https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.03.006).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Adamson C, Docherty KF, Heerspink HJL, et al. Initial Decline (Dip) in Estimated Glomerular Filtration Rate After Initiation of Dapagliflozin in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Insights From DAPA-HF. *Circulation*. 2022;146:438–449.
2. Heerspink HJL, Karasik A, Thureson M, et al. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:27–35.
3. Perlman A, Heyman SN, Matok I, Stokar J, Muszkat M, Szalat A. Acute renal failure with sodium-glucose-cotransporter-2 inhibitors: Analysis of the FDA adverse event report system database. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27:1108–1113.
4. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:761–772.
5. Tian Q, Guo K, Deng J, Zhong Y, Yang L. Effects of SGLT2 inhibitors on haematocrit and haemoglobin levels and the associated cardiorenal benefits in T2DM patients: A meta-analysis. *J Cellular Molecular Med*. 2022;26:540–547.
6. Testani JM, Brisco MA, Chen J, McCauley BD, Parikh CR, Tang WH. Timing of hemoconcentration during treatment of acute decompensated heart failure and subsequent survival: Importance of sustained decongestion. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:516–524.
7. Bjornstad P, Greasley PJ, Wheeler DC, et al. The Potential Roles of Osmotic and Nonosmotic Sodium Handling in Mediating the Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Heart Failure. *J Card Fail*. 2021;27:1447–1455.
8. Boersma EM, Beusekamp JC, Ter Maaten JM, et al. Effects of empagliflozin on renal sodium and glucose handling in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:68–78.
9. Palau P, Amiguet M, Domínguez E, et al. DAPA-VO<sub>2</sub> Investigators. Short-term effects of dapagliflozin on maximal functional capacity in heart failure with reduced ejection fraction (DAPA-VO<sub>2</sub>): a randomized clinical trial. *Eur J Heart Fail*. 2022;24:1816–1826.

10. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604–612.
11. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:853–862.
12. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care.* 2018;41:356–363.
13. Fitchett D, Inzucchi SE, Zinman B, et al. Mediators of the improvement in heart failure outcomes with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial. *ESC Heart Failure.* 2021;8:4517–4527.
14. Vaduganathan M, Greene SJ, Fonarow GC, Voors AA, Butler J, Gheorghiadu M. Hemoconcentration-guided diuresis in heart failure. *Am J Med.* 2014;127:1154–1159.
15. Kobayashi M, Girerd N, Duarte K, et al. Estimated plasma volume status in heart failure: clinical implications and future directions. *Clin Res Cardiol.* 2021;110:1159–1172.
16. Damman K, Beusekamp JC, Boersma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail.* 2020;22:713–722.
17. Charaya K, Shchekochikhin D, Andreev D, et al. Impact of dapagliflozin treatment on renal function and diuretics use in acute heart failure: a pilot study. *Open Heart.* 2022;9:e001936.
18. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, et al. EMPA-REG PIO<sup>TM</sup> trial investigators. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16:147–158.
19. Lorenzo M, de la Espriella R, Cardells I, Górriz JL, Bayés-Genís A, Núñez J. Potential role of empagliflozin in myocardial iron repletion following ferric carboxymaltose for heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2023;76:121–123.
20. Packer M. Critical examination of mechanisms underlying the reduction in heart failure events with SGLT2 inhibitors: identification of a molecular link between their actions to stimulate erythrocytosis and to alleviate cellular stress. *Cardiovasc Res.* 2021;117:74–84.
21. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995–2008.
22. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413–1424.
23. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:323–334.
24. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:691–704.
25. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436–1446.
26. Voors AA, Damman K, Teerlink JR, et al. EMPULSE Trial Investigators. Renal effects of empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: from the EMPULSE trial. *Eur J Heart Fail.* 2022;24:1844–1852.
27. Zannad F, Ferreira JP, Gregson J, et al. EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Early changes in estimated glomerular filtration rate post-initiation of empagliflozin in EMPEROR-Reduced. *Eur J Heart Fail.* 2022;24:1829–1839.
28. Chan YH, Chao TF, Chen SW, Kao YW, Huang CY, Chu PH. Association of acute increases in serum creatinine with subsequent outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor or dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2022;qcac040.
29. Vallon V, Thomson SC. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16:317–336.
30. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139:e840–e878.
31. Emmens JE, Ter Maaten JM, Matsue Y, et al. Worsening renal function in acute heart failure in the context of diuretic response. *Eur J Heart Fail.* 2022;24:365–374.
32. McCallum W, Tighiouart H, Testani JM, et al. Acute Kidney Function Declines in the Context of Decongestion in Acute Decompensated Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2020;8:537–547.
33. Núñez J, Miñana G, Santas E, Bertomeu-González V. Cardiorenal Syndrome in Acute Heart Failure: Revisiting Paradigms. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:426–435.
34. de la Espriella R, Cobo M, Santas E, et al. Assessment of filling pressures and fluid overload in heart failure: an updated perspective. *Rev Esp Cardiol.* 2023;76:47–57.
35. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436–1446.
36. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023;388:117–127.
37. Pocock SJ, Rossello X, Owen R, et al. Primary and Secondary Outcome Reporting in Randomized Trials: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78:827–839.