

# La protección renal de los iSGLT-2 en pacientes con insuficiencia cardíaca depende de la función ventricular.

## Pooled Analysis y metaanálisis

Sebastián Cabrera<sup>1,2,a,\*</sup>, Daniel Vivanco<sup>3</sup>, Daniela Lizama<sup>1</sup>, Miriam Alvo<sup>1</sup>, Alejandra Hernández<sup>4,b</sup>, Luis Michea<sup>5,a</sup>.

Renal Protection by SGLT2 Inhibitors in Patients with Heart Failure Depends on Ventricular Function: Pooled Analysis and -Analysis

### RESUMEN

La insuficiencia cardíaca (IC) y la enfermedad renal crónica (ERC) coexisten frecuentemente, compartiendo factores de riesgo y mecanismos fisiopatológicos comunes. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) han demostrado beneficios renales y cardiovasculares, pero su impacto en la protección renal varía según la fracción de eyección (FE). **Objetivo:** Evaluar si el efecto protector renal de los iSGLT-2 depende de la FE en pacientes con IC. **Métodos:** Se realizó un metaanálisis con cinco ensayos clínicos aleatorizados que compararon iSGLT-2 frente a placebo en pacientes con IC. Se evaluó el riesgo de sesgo mediante EPHPP. El desenlace primario fue eventos renales mayores (MAKE). Los subgrupos se definieron según la FE: ICFER ( $\leq 40\%$ ) e ICFEP ( $>40\%$ ). **Resultados:** Se incluyeron 23.163 pacientes. El análisis global mostró una tendencia no significativa hacia una reducción en MAKE (RR 0.76 [0.56-1.02],  $I^2= 68\%$ ). En ICFER, los iSGLT-2 redujeron significativamente MAKE (RR 0.58 [0.44-0.75],  $I^2= 0\%$ ), mientras que en ICFEP no hubo beneficios (RR 1.01 [0.83-1.23],  $I^2= 0\%$ ). La heterogeneidad desapareció al separar por FE.

**Conclusiones:** Los iSGLT-2 reducen MAKE en ICFER, pero no en ICFEP, sugiriendo que la FE modula su efecto renal. Estos hallazgos destacan la importancia de personalizar el manejo del síndrome cardiorrenal según el fenotipo de IC.

**Palabras clave:** Inhibidores del Cotransportador de Sodio-Glucosa 2; Insuficiencia Cardíaca; Insuficiencia Renal Crónica.

<sup>1</sup>Departamento de Medicina, Sección de Nefrología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Departamento de Nefrología, Clínica Dávila. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Departamento de Cardiología, Clínica Dávila. Santiago, Chile.

<sup>4</sup>Centro de Nutrición Cardiorenal, Providencia. Santiago, Chile

<sup>5</sup>Laboratorio de Fisiología Integrativa, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>a</sup>PhD.

<sup>b</sup>Nutricionista Renal.

\*Correspondencia: Sebastián Cabrera / secabrera@uchile.cl  
Hospital Clínico Universidad de Chile.  
Dr. Carlos Lorca Tobar 999 Independencia.  
Santiago, Chile.

Financiamiento: El trabajo no recibió financiamiento.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: 16 de enero 2025.

Aceptado: 23 de abril de 2025.

**ABSTRACT**

Heart failure (HF) and chronic kidney disease (CKD) often coexist, sharing common risk factors and pathophysiological mechanisms. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (iSGLT-2) have shown renal and cardiovascular benefits, but their renal protective effect varies depending on ejection fraction (EF). **Aim:** To assess whether the renal protective effect of SGLT-2i depends on EF in HF patients.

**Methods:** A meta-analysis was conducted with five randomized controlled trials comparing iSGLT-2 versus placebo in HF patients. Risk of bias was assessed using EPHP. The primary outcome was major adverse kidney events (MAKE). Subgroups were defined by EF: HFrEF ( $\leq 40\%$ ) and HFpEF ( $>40\%$ ). **Results:** A total of 23,163 patients were included. Global analysis showed a non-significant trend towards a reduction in MAKE (RR 0.76 [0.56-1.02],  $I^2=68\%$ ). In HFrEF, iSGLT-2 significantly reduced MAKE (RR 0.58 [0.44-0.75],  $I^2=0\%$ ), whereas no benefit was observed in HFpEF (RR 1.01 [0.83-1.23],  $I^2=0\%$ ). Heterogeneity disappeared when stratified by EF. **Conclusions:** iSGLT-2 reduce MAKE in HFrEF but not in HFpEF, suggesting that EF modulates their renal effect. These findings highlight the importance of tailoring cardiorenal syndrome management according to HF phenotype.

**Keywords:** Heart Failure; Renal Insufficiency Chronic; Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors.

La prevalencia global de insuficiencia cardíaca (IC)<sup>1</sup> y enfermedad renal crónica (ERC)<sup>2</sup> se ha incrementado significativamente en las últimas décadas. Esta tendencia ha generado una alta carga de morbimortalidad que no sólo afecta la calidad de vida de los pacientes, sino que también ejerce una considerable presión sobre los sistemas de salud. Estas patologías coexisten con frecuencia y comparten factores de riesgo y mecanismos fisiopatológicos comunes como la edad avanzada, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial (HTA), entre otros. Este vínculo ha llevado a acuñar el término síndrome cardiorrenal, donde las alteraciones en uno de los órganos (corazón o riñón) desencadenan un deterioro progresivo en el otro<sup>3</sup>.

Se estima que entre el 40% y 50% de las personas con ERC también presentan IC<sup>3</sup>. Dada la

alta prevalencia y la gravedad de ambas condiciones, su coexistencia complica significativamente el manejo clínico, destacando la necesidad de intervenciones terapéuticas que aborden ambas patologías.

La IC puede clasificarse, en forma general, en dos grandes subtipos según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI): IC con fracción de eyección reducida (ICFER), definida como una FEVI  $\leq 40\%$ , e IC con fracción de eyección preservada (ICFEP), generalmente definida como una FEVI  $\geq 50\%$ <sup>4</sup>. Aunque ambas condiciones difieren en sus mecanismos fisiopatológicos y características epidemiológicas, la ICFEP representa aproximadamente la mitad de los casos de IC. Asimismo, estudios recientes han demostrado que la mortalidad de los pacientes con ICFEP es comparable a la de aquellos con

ICFER. Todo lo anteriormente señalado pone de manifiesto la necesidad de un manejo integral, considerando la gravedad y las particularidades de ambas condiciones<sup>5</sup>.

Mientras que la ICFER cuenta con múltiples tratamientos efectivos respaldados por sólida evidencia, como los bloqueadores beta (BB), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), antagonistas de mineralocorticoides (AMR) e inhibidores del receptor de neprilisina/angiotensina<sup>4</sup>, el manejo de la ICFEP sigue representando un desafío importante. La eficacia de estas terapias en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con ICFEP ha sido limitada<sup>3</sup>. Sin embargo, en los últimos años han surgido nuevas opciones terapéuticas, como los iSGLT-2, que han mostrado resultados prometedores en este grupo de pacientes<sup>6,7</sup>.

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) han emergido como una clase terapéutica nueva<sup>8</sup>. Originalmente desarrollados para el tratamiento DM2, estos agentes han demostrado beneficios significativos tanto en personas con ICFER<sup>4</sup> como con ICFEP<sup>9</sup>, destacándose como uno de los pocos fármacos que han logrado reducir hospitalizaciones y mejorar la calidad de vida en la ICFEP<sup>6,7,8</sup>. Además de sus efectos cardiovasculares, los iSGLT-2 han mostrado un marcado efecto en la protección renal, retrasando la progresión a ERC terminal<sup>8</sup>. En una revisión sistemática reciente, se observó una reducción del 29% en los eventos renales mayores MAKE (por sus siglas en inglés - Major Kidney Events) en personas con ERC tratados con iSGLT-2<sup>10</sup>.

Pese a estos avances, el rol específico de los iSGLT-2 en la protección renal dentro del espectro de la IC aún no se comprende completamente. Las diferencias en la fisiopatología entre ICFER e ICFEP, sumadas a las diversas características basales de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos, complican la interpretación de los resultados. Además, un análisis reciente ha evidenciado efectos variados en la protección renal al comparar distintas fracciones de eyección<sup>11</sup>, lo que refuerza las dudas y subraya la necesidad de

investigaciones adicionales. Para abordar estas interrogantes, realizamos un pooling analysis de ensayos clínicos aleatorizados con el objetivo de evaluar la relación entre la protección renal proporcionada por los iSGLT-2 y la función ventricular en pacientes con IC.

## Material y Métodos

Este análisis forma parte de una revisión sistemática registrada en PROSPERO (CRD42023384428), cuyo objetivo es evaluar el efecto nefro protector de los iSGLT-2 y los agonistas de GLP-1 en personas IC.

### Evento Renal Mayor (MAKE)

Se definió el MAKE como un desenlace compuesto que incluyó la duplicación de la creatinina sérica, ERC terminal con necesidad de terapia de reemplazo renal o muerte de causa renal. En algunos estudios, el MAKE se definió alternativamente como una reducción del 40% o 30% en la velocidad de filtración glomerular estimada (VfGe), ERC terminal o muerte de causa renal.

### Criterios de Inclusión

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados que compararon iSGLT-2 frente a placebo en personas con IC y que reportaron MAKE. Los estudios se clasificaron según la FE de los pacientes reportado en los trabajos, para fines de reporte en este trabajo los pacientes se clasificaron como ICFER si FE era menor o igual de 40% e ICFEP si FEVI era mayor a 40%.

### Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios

El riesgo de sesgo y calidad metodológica de los estudios seleccionados se evaluó utilizando la herramienta de Evaluación de Calidad de Estudios Cuantitativos del Proyecto de Evaluación de la Promoción de la Salud de Effective Public Health Practice Project (EPHPP) de la Universidad de McMaster<sup>12</sup>.

### Análisis Estadístico

El metaanálisis se llevó a cabo utilizando un modelo de efectos aleatorios, considerando la heterogeneidad esperada entre los estudios

incluidos. Para el análisis estadístico se empleó el programa Review Manager (RevMan), versión 5.3. Los resultados se expresaron como razones de riesgo (RR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%), proporcionando una medida de la magnitud del efecto de los iSGLT-2 en la reducción del riesgo de desarrollar MAKE y muerte de todas las causas.

Se evaluó la heterogeneidad estadística mediante el estadístico  $I^2$ , considerándose significativa cuando su valor fue superior al 50%. Además, se calculó el valor de  $p$  asociado a la prueba de heterogeneidad de Cochran para confirmar la variabilidad entre estudios.

Se llevaron a cabo análisis de subgrupos según la FE (ICFER e ICFEP), para explorar posibles diferencias en los efectos según esta variable clínica. Se realizaron análisis de sensibilidad excluyendo estudios con mayor seguimiento, para evaluar si el tiempo de observación alteraba los resultados obtenidos.

Los resultados finales se presentaron en tablas y forest plots, destacando los efectos globales,

los resultados individuales de cada estudio y la medida del impacto global del tratamiento. Los valores de  $p$  se consideraron estadísticamente significativos cuando fueron inferiores a 0,05.

## Resultados

Se incluyeron cinco ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron los efectos de los inhibidores de iSGLT-2 en pacientes con IC y que informaron MAKE tabla 1<sup>6,7,13,14,15,16</sup>. La evaluación del riesgo de sesgo según la herramienta EPHPP indicó que los estudios presentaron un bajo riesgo de sesgo y una buena calidad metodológica (Material Suplementario tabla 1).

Un total de 23.163 pacientes participaron en estos estudios, de los cuales tres ensayos incluyeron personas con ICFER y dos con ICFEP, las características de los estudios individuales se muestran en la tabla 1.

El metaanálisis de los resultados de los cinco estudios no mostró diferencias significativas en MAKE al usar iSGLT-2 (RR 0.76 [0.56-1.02]). Sin embargo, la heterogeneidad fue alta ( $I^2$  68%,  $p$ =

**Tabla 1.** Principales características de los participantes de los estudios incluidos en el pooling analysis.

Estudio	ICFER			ICFEP	
	DAPA-HF <sup>14</sup>	EMPEROR-reduced <sup>13</sup>	VERTIS <sup>15,16</sup>	EMPEROR-preserved <sup>6</sup>	DELIVER <sup>7</sup>
Droga	Dapagliflozina	Empagliflozina	Ertugliflozina	Empagliflozina	Dapagliflozina
Año	2019	2020	2020	2021	2022
Promedio FE (%)	31	27	N/A*	54	54
Número de Pacientes	4744	3730	2439	5988	6262
Edad (años)	66	66	64	72	72
Seguimiento (años)	1.5	1.3	3.5	2.2	2.3
Mujeres (%)	24	24	29	45	44
Caucásicos (%)	70	71	88	76	70
DM2 (%)	42	50	100	50	45
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28	28	32	30	30
VFGe(ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	66	62	76	60	61

\*La IC se definió por el Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, versión 22.1) o pacientes con una fracción de eyección  $\leq 45\%$  documentada antes de la inclusión en el ensayo<sup>16</sup>.

0.01). Al realizar un análisis por subgrupos de FE se evidenció que los estudios que incluyeron personas con ICFER presentaron una reducción significativa en MAKE (RR 0.58 [0.44-0.75],  $n=10,913$ ,  $I^2=0\%$ ). En contraste, los estudios con personas con ICFEP no evidenciaron diferencias significativas (RR 1.01 [0.83-1.23],  $n=12,250$ ,  $I^2=0\%$ ). Llamativamente, la heterogeneidad desapareció al separar los estudios según los fenotipos de fracción de eyección (ICFER e ICFEP). Además, el análisis de heterogeneidad entre grupos de FE evidenció una diferencia significativa ( $I^2=90.8\%$ ,  $p=0.001$ ), sugiriendo que el fenotipo de IC es un factor determinante en el efecto renal de los iSGLT-2 (Figura 1).

## Discusión

Nuestro análisis demostró una reducción significativa de MAKE en personas con ICFER tratadas con iSGLT-2, mientras que no se observó el mismo beneficio en aquellas con ICFEP. Este hallazgo sugiere que el efecto renal de los iSGLT-2 podría depender de la FE, un aspecto clave que merece mayor atención en la práctica clínica.

Los resultados coinciden con el análisis previo de Packer, et al.<sup>11</sup>, basado en los ensayos

EMPEROR, que mostró una reducción de MAKE en pacientes con ICFER tratados con iSGLT-2, sin evidenciar un beneficio comparable en ICFEP. Nuestra investigación, que incluyó una muestra más amplia y evaluó una mayor variedad de iSGLT-2, refuerza la hipótesis de que la FE influye en la protección renal.

Una posible explicación para estas diferencias radica en la mayor carga de enfermedad y edad promedio de las personas con ICFEP, quienes suelen presentar más comorbilidades. Este perfil podría limitar el beneficio de los iSGLT-2 en este grupo. En este sentido, al analizar el efecto de los iSGLT-2 sobre la mortalidad, encontramos que esta solo se redujo en ICFER, lo que respalda la hipótesis de una mayor carga de enfermedad en ICFEP (Figura 2).

Por otro lado, la ausencia de reducción en MAKE en personas con ICFEP podría deberse a un tiempo de seguimiento más corto en los estudios que incluyen este tipo de IC. Esto limitaría la detección de beneficios en resultados que requieren más tiempo para evaluarse, como la progresión de la ERC, sugiriendo que esta observación podría ser un hallazgo espurio. Sin embargo, dos hechos descartan esta posibilidad. Primero, en el ensayo

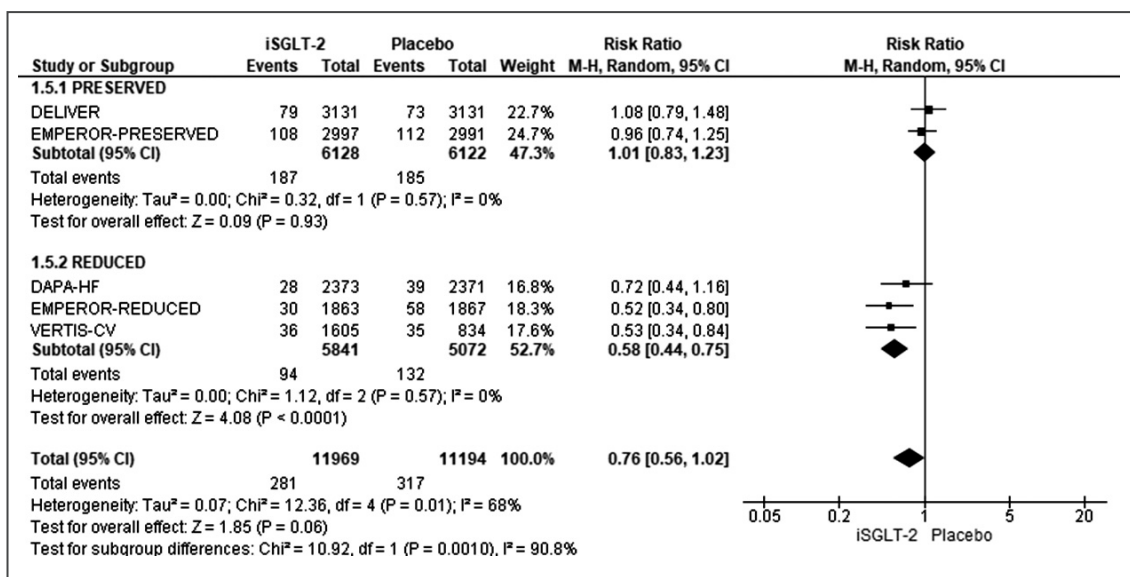


Figura 1: Forrest Plot de MAKE en población total y según FE.

EMPEROR-Preserved, los pacientes con ICfEP tuvieron un seguimiento más prolongado que los del EMPEROR-Reduced (Tabla 1), sin evidenciar diferencias significativas en MAKE<sup>11</sup>. Segundo, al hacer un análisis que excluya el estudio VERTIS, y que tiene pacientes con ICfEP y un tiempo de seguimiento más largo, los tratados con iSGLT-2 aún presentaron un menor riesgo de MAKE (RR 0.6 [0.43-0.83], n= 8,474, I<sup>2</sup>= 0%), descartando así el efecto del tiempo de seguimiento (Figura 3).

Nuestro estudio tiene limitaciones a considerar. La alta heterogeneidad observada en el análisis global sugiere que podrían existir variables no controladas que influyan en los resultados. Sin embargo, esta heterogeneidad desapareció al realizar el análisis por subgrupos según FE, lo que indica que la FE podría ser un factor clave en esta observación. Además, aunque los estudios incluidos mostraron buena calidad metodológica, las diferencias en el diseño y las características poblacionales podrían introducir sesgos que afecten la generalización de los hallazgos.

A pesar de estas limitaciones, nuestro análisis presenta varias fortalezas. La inclusión de una muestra amplia de más de 23.000 personas aumentó la potencia estadística y permitió identificar

cómo los diferentes fenotipos de FE influyen en los efectos renales de los iSGLT-2. Asimismo, la evaluación de una variedad de iSGLT-2 y el uso de herramientas como EPHPP para valorar la calidad metodológica de los estudios aseguran que los hallazgos se basan en evidencia confiable.

Este pooling analysis y metaanálisis demuestra que los iSGLT-2 son efectivos en la reducción de MAKE en personas con ICfEP, mientras que no se observó un beneficio significativo en aquellas con ICfEP. Estos hallazgos subrayan la importancia de considerar el fenotipo de IC al seleccionar estrategias terapéuticas, ya que la FE parece ser un factor determinante en la eficacia renal de los iSGLT-2. La falta de beneficio en ICfEP podría estar influenciada por diferencias en comorbilidades y características demográficas, además de limitaciones inherentes a los estudios disponibles. Esto destaca la necesidad de investigaciones adicionales con seguimiento más prolongado y diseños adaptados a este tipo de IC.

En conclusión, este trabajo refuerza el impacto favorable de los iSGLT-2 en MAKE en ICfEP y plantea nuevas interrogantes sobre su papel en ICfEP, proporcionando una base sólida para futuras investigaciones y la optimización del manejo clínico.

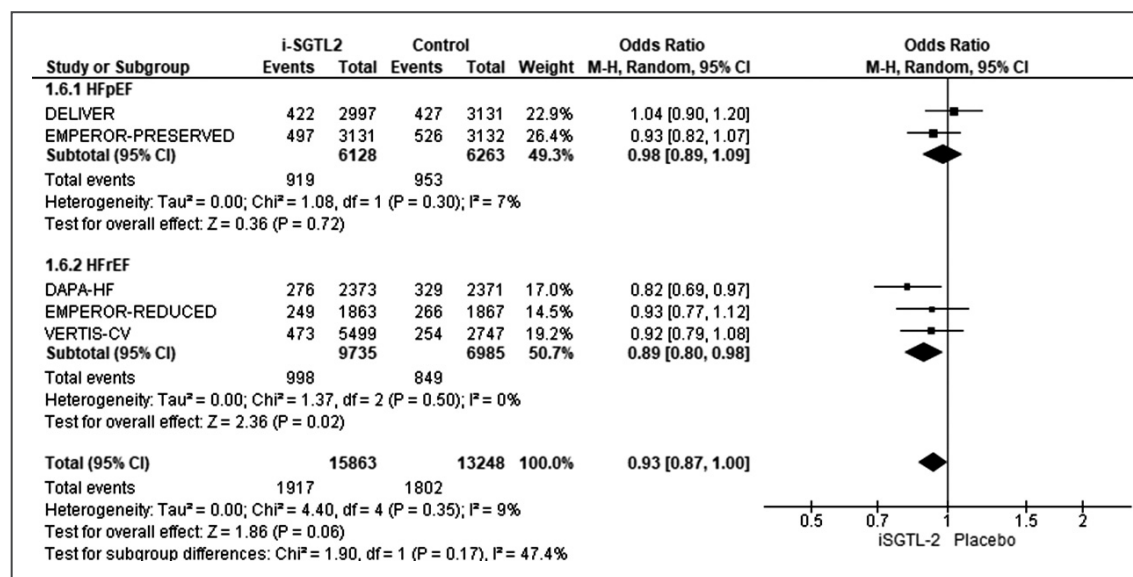


Figura 2: Forrest Plot de mortalidad de todas las causas en población total y según FE.

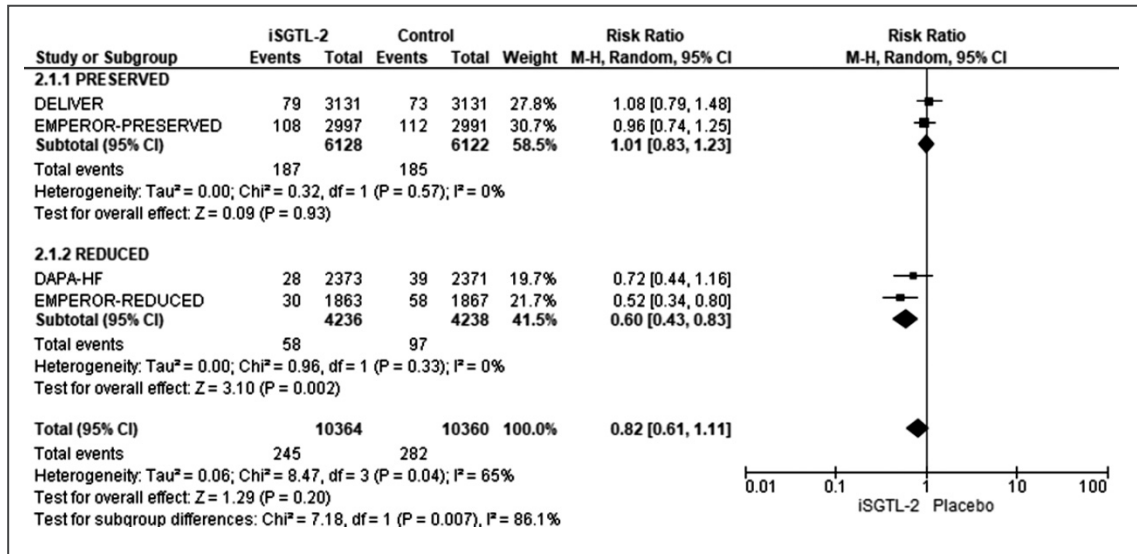


Figura 3: Forrest Plot de MAKE en población total y según FE, excluyendo el estudio VERTIS.

## Referencias

- Rodríguez-Artalejo F, R Banegas J, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Revista Española de Cardiología*. 2004; 57(2): 163-170.
- Walbaum M, Scholes S, Pizzo E, Paccot M, Mindell JS. Chronic kidney disease in adults aged 18 years and older in Chile: Findings from the cross-sectional Chilean National Health Surveys 2009–2010 and 2016–2017. *BMJ Open*. 2020; 10(9): e037720.
- Méndez AB, Azancot MA, Olivella A, Soler MJ. New aspects in cardiorenal syndrome and HFpEF. *Clin Kidney J*. 2022; 15(10): 1807-1815.
- McDonagh T, Metra M, Adamo M, Gardner R, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure | *European Heart Journal* | Oxford Academic. [cited 2025 Jan 15]. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3627/7246292?login=false>
- Redfield MM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review. *JAMA*. 2023; 329(10): 827-838.
- Anker Stefan D, Butler Javed, Filippatos Gerasimos, Ferreira João P, Bocchi Edimar, Böhm Michael, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021; 385(16): 1451-1461.
- Solomon SD, McMurray JIV, Claggett B, Boer RA de, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2022; 387(12): 1089-1098.
- Cabrera S, Walbaum M, Lorca E, Bórquez T, Mezzano S, Tagle R, et al. Consenso multidisciplinario sobre el uso de inhibidores de SGLT-2 (iSGLT-2) en la práctica clínica chilena mediante metodología GRADE. *Revista médica de Chile*. 2024; 152(2): 244-252.
- Redfield MM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review. *JAMA*. 2023; 329(10): 827838.
- Toyama T, Neuen BL, Jun M, Ohkuma T, Neal B, Jardine MJ, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21(5): 1237-1250.
- Packer M, Butler J, Zannad F, Pocock SJ, Filippatos G, Ferreira JP, et al. Empagliflozin and Major Renal Outcomes in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021; 385(16): 1531-1533.
- Elite Providers Hub for Progressive Play. [cited 2024 Dec 9]. Quality Assessment Tool for Quantitative Studies. Available from: <https://www.ephpp.ca/quality-assessment-tool-for-quantitative-studies/>
- Packer Milton, Anker Stefan D, Butler Javed, Filippatos Gerasimos, Pocock Stuart J, Carson Peter, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383(15): 1413-1424.
- McMurray John J.V, Solomon Scott D, Inzucchi Silvio E, Køber Lars, Kosiborod Mikhail N, Martinez Felipe, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019; 381(21): 1995-2008.
- Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383(15): 1425-1435.
- Cherney DZI, Cosentino F, McGuire DK, Kolkailah AA, Dagogo-Jack S, Pratley RE, et al. Effects of Ertugliflozin on Kidney Outcomes in Patients With Heart Failure at Baseline in the Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes (VERTIS CV) Trial. *Kidney Int Rep*. 2023; 8(4): 746-753.