

REUE | Revisión

Uso precoz de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) en pacientes con insuficiencia cardiaca atendidos en urgencias

Pere Llorens^{1,2}

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa (iSGLT2) son eficaces en la insuficiencia cardiaca (IC) con cualquier rango de la fracción de eyección (FE). Han demostrado reducción de ingresos por IC, arritmias, visitas a urgencias, mortalidad cardiovascular y mortalidad por otras causas. La evidencia actual indica que los iSGLT2 deben ser iniciados de forma precoz en los pacientes con IC independientemente de su FE o de la presencia o no de diabetes mellitus (DM). En este trabajo revisamos los beneficios de los iSGLT2 tanto en la IC con FE reducida, con FE ligeramente reducida y conservada, quedando patente que los efectos de reducción de la morbimortalidad se inician de forma precoz tras su introducción. En conjunto, la evidencia actual apoya su uso tanto en IC aguda y crónica iniciado desde urgencias, con buena tolerancia y sin necesidad de titulación.

Palabras clave: Insuficiencia cardiaca. iSGLT2, inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2. Servicios de urgencias.

Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: their role in heart failure management in emergency departments

Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors are effective in patients with heart failure across the ejection fraction (EF) spectrum. These drugs have been shown to reduce admissions for heart failure and emergency department visits. They also reduce arrhythmias and lower cardiovascular and all-cause mortality. Current evidence suggests that SGLT2 inhibitors should be prescribed early in heart failure regardless of the patient's EF or the presence or not of diabetes mellitus. This review discusses the benefits of SGLT2 inhibitors in heart failure with reduced, slightly reduced, or preserved EF, given that these drugs clearly lower morbidity and mortality when started early. Available evidence supports their use in acute or chronic heart failure. Tolerance is good and there is no need for titration.

Keywords: Heart failure. Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor. Emergency health services.

Introducción

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico complejo, resultado de una alteración cardiaca estructural o funcional. Se caracteriza por la progresión de los síntomas que conducen a visitas a urgencias y hospitalizaciones frecuentes, deterioro en la calidad de vida y alta tasa de mortalidad. Representa la primera causa de hospitalización en pacientes mayores de 65 años. Supone el 2% del gasto sanitario anual en España y las hospitalizaciones son las responsables del 75-85% de dicho gasto, con un alto impacto económico¹.

La gran mayoría de las descompensaciones de las IC son valoradas en los servicios de urgencias (SU), y se estima que un 25% de los pacientes son dados de alta directamente desde estas áreas asistenciales².

El tratamiento médico de la IC tiene como objetivos: reducir la mortalidad total y cardiovascular, disminuir las hospitalizaciones, las visitas a urgencias, mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida, y prevenir o retrasar el deterioro de la función cardiaca, es decir, modificar la evolución temporal de la IC³.

Diversos ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión o con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, los β -bloqueantes, o los antagonistas de mineralocorticoides reducen significativamente la morbimortalidad de los pacientes con IC con fracción de eyección (FE) reducida (IC-FEr). En los últimos años se han identificado otras dianas terapéuticas implicadas en la patogénesis de la IC y se han desarrollado tratamientos en esta línea, entre los que con-

Filiación de los autores: ¹Servicio de Urgencias, Unidad de Estancia Corta y Hospitalización a Domicilio, Hospital Doctor Balmis de Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Universidad Miguel Hernández, Alicante, España. ²Coordinador de Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardiaca Aguda de la Sociedad Española de Urgencias y Emergencias (Grupo ICA-SEMES).

Correspondencia: Pere Llorens. Servicio de Urgencias Generales. Hospital General Dr. Balmis de Alicante. C/ Pintor Baeza, 12. 03010 Alicante, España.

E-mail: llorens_ped@gva.es

Información del artículo: Recibido: 31-5-2023. Aceptado: 2-6-2023. Online: 7-6-2023.

Editor responsable: Guillermo Burillo-Putze.

viene destacar el sacubitril-valsartán, que ha mostrado beneficio en cuanto a morbimortalidad (Estudio PARADIGM-HF) en pacientes con IC-FER⁴.

Otra novedad terapéutica son los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT), que en sujetos con diabetes tipo 2 mostraron una reducción en las hospitalizaciones por IC. Los estudios sobre iSGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina y sotagliflozina) en pacientes con IC, independientemente de su perfil metabólico, han logrado demostrar su beneficio y su utilidad⁵.

En circunstancias fisiológicas, la gran mayoría de la glucosa filtrada en el glomérulo es reabsorbida por los cotransportadores SGLT 1 y 2. Los SGLT2 se expresan principalmente en el riñón y son los responsables de la reabsorción del 90% de la glucosa filtrada. Por lo tanto, la inhibición de SGLT2 conduce a la glucosuria y natriuresis, cuya magnitud depende de la concentración de glucosa circulante y la funcionalidad del riñón, disminuyendo en pacientes sin hiperglucemia y con un filtrado glomerular (FG) menor de 45 ml/min⁶.

También se ha observado que la adición de iSGLT2 a los diuréticos de asa proporciona una diuresis osmótica, minimizándose los trastornos iónicos y evitando la activación del sistema nervioso simpático o sistema renina-angiotensina⁷.

Los iSGLT2 se asocian con una disminución leve del FG reversible y transitoria, que es secundaria a una vasoconstricción arteriolar aferente glomerular, lo que resulta en una reducción de la albuminuria y a una disminución de la hiperfiltración glomerular, lo cual conlleva a una mejor conservación de la función renal a largo plazo⁸.

Por otra parte, la glucosuria relacionada con los iSGLT2 mejora el control glucémico y reduce la masa corporal a través de la pérdida calórica. También se objetiva una leve disminución de la presión arterial y una disminución de los niveles de ácido úrico en plasma. Asimismo, mejora la función endotelial y también se han descrito diferentes efectos neuromoduladores⁹.

Una descripción general del mecanismo y lugar de acción de los inhibidores de SGLT2 se muestra en la **Figura 1**.

Los iSGLT2 son uno de los fármacos imprescindibles

en el manejo de la IC en la práctica clínica diaria debido a que han demostrado reducción de los ingresos por IC, las visitas a urgencias, las arritmias, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por todas las otras causas, independientemente de la función sistólica, grado de insuficiencia renal y la presencia de diabetes mellitus (DM)⁷.

Se ha demostrado que los iSGLT2i son eficaces en la IC con cualquier rango de la FE, menor de 40% –IC con FE reducida (IC-FER)–, entre 40 y 50% –FE ligeramente reducida (IC-FEIr)–, y superior al 50% –IC con FE conservada (IC-FEc)–. Aunque algunos ensayos clínicos incluyeron pacientes con insuficiencia cardiaca aguda (ICA), la mayoría de ellos se realizaron con IC crónica estable, si bien esto no debe impedir su prescripción desde los SU. Así, la evidencia actual indica que los iSGLT2 deben iniciarse en todo el amplio espectro de FE y función renal en pacientes con IC con y sin diabetes, desde cualquier ámbito de atención y de forma precoz^{10,11}.

En este documento, se revisan los beneficios de los iSGLT2 en todo el espectro de IC y planteamos algunas recomendaciones que pueden guiar a los urgenciólogos en la necesaria estrategia de iniciar y mantener la terapia con iSGLT2 desde nuestros SU.

iSGLT2 e IC-FER

Dos grandes ensayos clínicos realizados en pacientes con IC-FER, el EMPEROR-Reduced¹¹ y el DAPA-HF¹² proporcionaron evidencia sobre los principales beneficios relacionados con el uso de SGLT2i en este perfil de pacientes. Tanto el EMPEROR-Reduced como el DAPA-HF incluyeron pacientes con IC-FER, independientemente de la presencia de DM. El beneficio del objetivo primario (mortalidad cardiovascular, hospitalización por IC y visita a urgencia) fue casi idéntico en ambos ensayos: DAPA-HF: *Hazards ratio* (HR) 0,74, IC 95% 0,65-0,85, EMPEROR-Reduced: HR 0,75, IC 95%: 0,65-0,86. En el DAPA-HF, todos los componentes del objetivo primario se redujeron significativamente, mientras que en EMPEROR-Reduced, el beneficio se debió principalmente a una reducción en la hospitalización por IC. Sin embargo, un metanálisis posterior de ambos ensayos no mostró ninguna heterogeneidad significativa en la

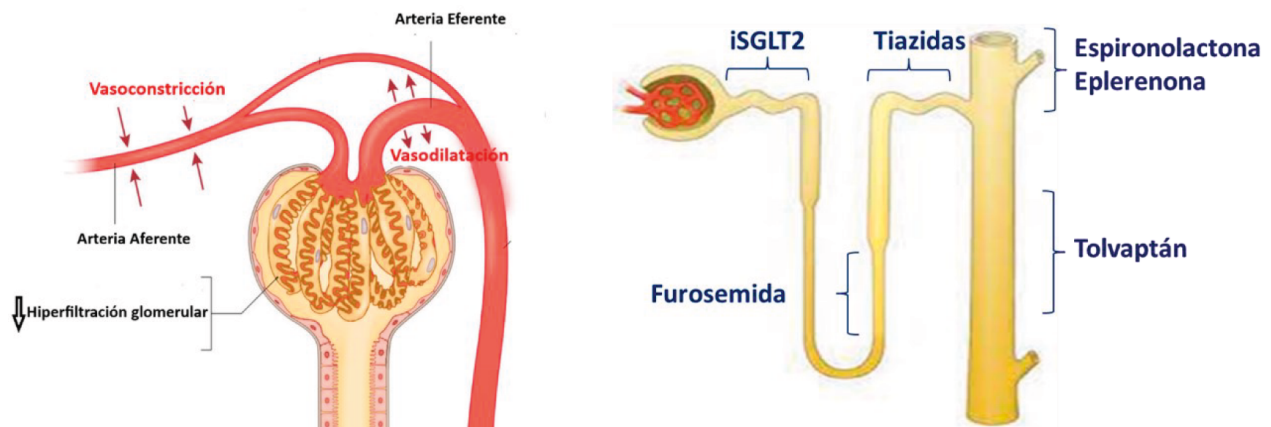


Figura 1. Mecanismo de acción a nivel renal de los iSGLT2 y localización de sus efectos, respecto a diferentes tipos de diuréticos.

reducción de los eventos combinados del objetivo primario¹³. Ambos ensayos sirvieron como base para definir recomendaciones grado IA en las principales guías internacionales sobre manejo de la IC.

iSGLT2 en IC-FE_r y en IC-FE_c

El ensayo EMPEROR-Preserved¹⁴ evaluó específicamente el efecto de SGLT2i en pacientes con FEVI del 40% o más. El efecto de la empagliflozina sobre la variable combinada de muerte cardiovascular (CV) u hospitalización por IC se evaluó en 5.988 pacientes con IC de clase II-IV de la NYHA y FE del 40%. La reducción en el resultado primario fue casi idéntica a la observada en IC-FE_r (HR 0,79, IC 95% 0,69-0,90, $p < 0,001$) y se relacionó principalmente con un menor riesgo de hospitalización por IC en el grupo de empagliflozina (similar a la observada en EMPEROR-reduced). Cabe destacar que éste fue el primer ensayo realizado en pacientes con IC-FE_c que, indiscutiblemente, mostró resultados positivos.

Además, el ensayo DELIVER¹⁵, que probó el efecto de la dapagliflozina sobre la variable de resultado combinada de muerte CV, hospitalización por IC y visita a urgencias por IC en pacientes con FE del 40% o más, evidenció una reducción del empeoramiento de la IC, que se definió como una hospitalización no planificada por IC o una visita urgente por IC, o de la muerte CV (HR 0,82, IC 95% 0,73-0,92, $p < 0,001$). Este resultado respaldó aún más la evidencia sobre el efecto homogéneo de iSGLT2i en todos los grados de la FE.

En conjunto, los resultados de los ensayos con IC-FE_r y con IC-FE_c mencionados anteriormente indican que los iSGLT2 (y especialmente la empagliflozina) son beneficiosos independientemente de la FE.

Un metanálisis reciente realizado con los ensayos EMPEROR-Reduced y EMPEROR-Preserved que estudiaba el efecto de la empagliflozina en todo el espectro de FE, mostró que el beneficio sobre el riesgo de la primera hospitalización por IC fue muy similar hasta una FE del 64%. Estos resultados apoyan aún más que el efecto de SGLT2i es homogéneo en la gran mayoría de los pacientes con IC independientemente de qué FE posean¹⁶.

iSGLT2 en ICA

El ensayo EMPA-RESPONSE-AHF¹⁷ evaluó el efecto de la empagliflozina en pacientes con ICA (FE media del 36%) sobre los síntomas, la respuesta diurética y el cambio en los niveles de NT-pro-BNP desde el inicio hasta el día 4, así como sobre el objetivo combinada de empeoramiento de la IC intrahospitalaria, mortalidad por todas las causas y hospitalización por IC hasta el día 60. A pesar del tamaño limitado de este ensayo piloto ($n=80$), la empagliflozina aumentó la diuresis y redujo la variable de resultado combinado en comparación con el placebo.

El ensayo EMPULSE¹⁸ evaluó el efecto del inicio temprano de la empagliflozina –aleatorización a las 24 horas de la admisión y administrada una mediana de 3 días después del ingreso– en la ICA en todo el espectro de FE (con FE media del 31%) independientemente de la presen-

cia de DM. La empagliflozina mejoró significativamente los siguientes eventos: muerte, número de hospitalizaciones por IC y/o visitas a urgencias por IC y/o visitas ambulatorias no planificadas, y tiempo hasta el primer evento de IC, en aproximadamente un 30 % (Win Ratio 1,36, IC 95% 1,09-1,68, $p = 0,005$).

El ensayo SOLOIST-WHF¹⁹ evaluó el efecto de SGLT2i iniciado durante o poco después de una hospitalización por empeoramiento de la IC tanto en pacientes con FE reducida o conservada con DM tipo 2 (FE media del 35%). La sotagliflozina redujo en aproximadamente un 30% el número de muertes por causas cardiovasculares, hospitalizaciones y visitas urgentes por IC en comparación con el placebo (HR 0,67, IC 95% 0,52-0,85). Los efectos de la sotagliflozina sobre la muerte cardiovascular y la primera hospitalización por empeoramiento de la IC fueron similares (HR 0,71, IC 95% 0,56-0,89).

Los resultados de los ensayos EMPA-RESPONSE-AHF, EMPULSE y SOLOIST-WHF indican que los iSGLT2 pueden iniciarse de manera segura en pacientes hospitalizados por empeoramiento de la IC, ya que los beneficios evidenciados son similares a los observados en un entorno de IC crónica estable. Desde nuestro punto de vista, el inicio de los iSGLT2 debe realizarse en el grupo de pacientes con ICA dados de alta directa desde los SU, pues constituyen un perfil de pacientes estables hemodinámicamente, con tolerancia oral óptima sin hipovolemia y donde se ha iniciado y comprobado ya la descongestión en un entorno hospitalario.

En la **Tabla 1** se muestra la comparativa entre los principales ensayos clínicos de los iSGLT2 en la IC.

Seguridad de los iSGLT2

En las primeras semanas posteriores al inicio de SGLT2i, se produce un descenso transitorio del FG reversible y que no está asociado con un menor beneficio de los iSGLT2, ni a la aparición de eventos adversos posteriores. Por lo tanto, una caída inicial en el FG de menos del 30% no debe conducir a la interrupción de la terapia. Es importante destacar que el efecto de los iSGLT2i no se ve alterado por una función renal inicial deteriorada, considerando que los pacientes incluidos en los ensayos de IC tenían un FG de > 20 ml/min en el caso de la empagliflozina²⁰. En varios ensayos clínicos, los eventos adversos como hipotensión, empeoramiento significativo de la función renal y depleción de volumen, fue similar en pacientes tratados con iSGLT2 y en el grupo placebo¹¹⁻¹⁵.

El principal evento adverso relacionado con iSGLT2 es la infección micótica urogenital, que es menos frecuente en pacientes sin DM, la cual debe ser tratada de forma sistémica y en general no ser motivo de retirada. Por ello, se recomienda realizar una estricta higiene genital cuando se inicie la terapia.

Se ha observado un mayor riesgo de cetoacidosis, sin embargo, el riesgo absoluto adicional de esta complicación es bajo (0,3% por año) y se asocia a pacientes con sarcopenia o bajos índices de masa corporal, disminución brusca de la dosis de insulina tras su introducción, deshi-

Tabla 1. Características demográficas y de anamnesis/consumo

Características	EMPEROR-Reduced ¹¹	EMPEROR-Preserved ¹⁴	EMPA-RESPONSE-AHF ¹⁷	EMPULSE ¹⁸	DAPA-HF ¹²	DELIVER ¹⁵	SOLOIST-WHF ¹⁹
iSGLT2	Empagliflozina	Empagliflozina	Empagliflozina	Empagliflozina	Dapagliflozina	Dapagliflozina	Sotagliflozina
Número de pacientes	3.730	5.988	80	530	4.744	6.263	1.222
Año publicación	2020	2021	2020	2022	2019	2022	2021
Criterios de inclusión	FE ≤ 40% Clase II-IV de la NYHA	FE > 40%II-IV de la NYHA	Cualquier FE Signos de congestión NT- proBNP ≥ 1.400 pg/ml Con diuréticos iv Inicio dentro de las primeras 24 h de su ingreso	Cualquier FE IC de novo o IC crónica NT- descompensada NT- proBNP ≥ 1.600 pg/ml Con diuréticos iv Inicio entre el día 1 y 5 del ingreso	Clase II-IV de la NYHA FE ≤ 45%	FE > 40% Clase II-IV de la NYHA Ambulantes u hospitalizados	Cualquier FE Con DM tipo 2 IC descompensada, en tratamiento crónico diuréticos Inicio si hemodinámica estable y dentro de los 3 días previos al alta del hospital
Filtrado glomerular	FG ≥ 20 ml/min	FG ≥ 20 ml/min	FG ≥ 20 ml/min	FG ≥ 20 ml/min	FG ≥ 30 ml/min	FG ≥ 25 ml/min	FG ≥ 30 ml/min IC terminal
Efectos favorables combinados	Muerte cardiovascular Muerte por cualquier causa Hospitalización por IC	Muerte CV Hospitalización por IC	Hospitalización por IC Empeoramiento de la IC intrahospital Muerte a 60 días Aumento de la diuresis Sin eventos adversos en la PA ni función renal	Muerte cualquier causa Número de eventos de IC, tiempo hasta la primera IC, cambios en KCCQ	Empeoramiento de la IC Muerte CV	Muerte CV Empeoramiento de la IC	Muerte CV Hospitalización por IC Visitas a urgencias

CV: Cardiovascular; FE: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FG: filtrado glomerular; IC: insuficiencia cardiaca; KCCQ: Cuestionario sobre síntomas escala Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire total symptom score; NYHA: New York Heart Association; PA: presión arterial.

dratación o hipovolemia, ingesta alimentaria escasa y episodios recientes de cetoacidosis^{5,8,20}.

Los iSGLT2 tiene un efecto relativamente débil sobre la presión arterial (PA) sistólica, con una disminución de 3 a 5 mmHg aproximadamente. En cualquier caso los efectos favorables y la seguridad de los iSGLT2 no dependen de la PA inicial, como se muestra en los ensayos EMPEROR-Reduced y DAPA-HF^{14,15}.

Inicio y mantenimiento de los iSGLT2

En la medida de lo posible, por su incuestionable efecto beneficioso en la morbimortalidad, debe prevalecer que en urgencias iniciemos o mantengamos los iSGLT2 en pacientes con IC. Antes de iniciarlo al alta desde el SU o al ingreso por ICA, el paciente debe estar clínica y hemodinámicamente estable y capaz de tolerar la ingesta oral. Debido a su perfil de seguridad favorable es probable que con iniciar y mantener los SGLT2i sea más fácil de lograr que otros fármacos modificadores del pronóstico de la IC, donde su interrupción es frecuente o por su necesidad de titulación, ya que en el caso de los iSGLT2 se prescribe una dosis inicial única (por ejemplo: empagliflozina 10 mg cada 24 h) sin necesidad de titulación⁵.

Debemos realizar una mención especial en los pacientes con IC-FEC, pues es el único tratamiento que brinda beneficios demostrados en la morbimortalidad. Por tanto, los urólogos debemos considerar y promover su uso frente a cualquier otro tratamiento médico en esta población, tanto para su inicio como para mantenerlo.

Otro punto de interés y de gran importancia, es cono-

cer que el beneficio clínico de los iSGLT2 es rápido. Así, en el caso de la empagliflozina se redujo el riesgo combinado de muerte, hospitalización por IC o visita a urgencias a partir de los 12 días después de su introducción¹¹.

En la **Figura 2** se muestra un algoritmo de inicio de los iSGLT2 en pacientes con IC aguda en los SU, con recomendaciones generales, en pacientes con DM tipo 2, ancianos y grupos de riesgo de eventos adversos.

Contraindicación y precauciones de los SGLT2i

La sotagliflozina y la dapagliflozina se pueden iniciar solo en pacientes con FG mayores de 25 ml/min, mientras que la empagliflozina se puede iniciar a partir de 20 ml/min. Son escasos los datos actuales sobre el uso de iSGLT2 en pacientes con enfermedad renal terminal o en hemodiálisis.

Como hemos comentado los iSGLT2 se asocian con un mayor riesgo de cetoacidosis. Y aunque la gran mayoría de los pacientes con DM tipo 2 son elegibles para el tratamiento con iSGLT2, tenemos que tener precaución ante la existencia de los factores de riesgo citados (**Figura 2**). En todo caso, conociendo que en el contexto de los ensayos clínicos mencionados, el riesgo absoluto de cetoacidosis es inferior al 2%¹¹⁻¹⁵.

Conclusión

En conjunto, la evidencia de una serie de ensayos clínicos realizados en diferentes entornos –agudo y crónico–, con diferentes fenotipos de IC –IC-FE-r, IC-FE-lr, IC-FE-c– muestra un efecto beneficioso del uso de iSGLT2 en la

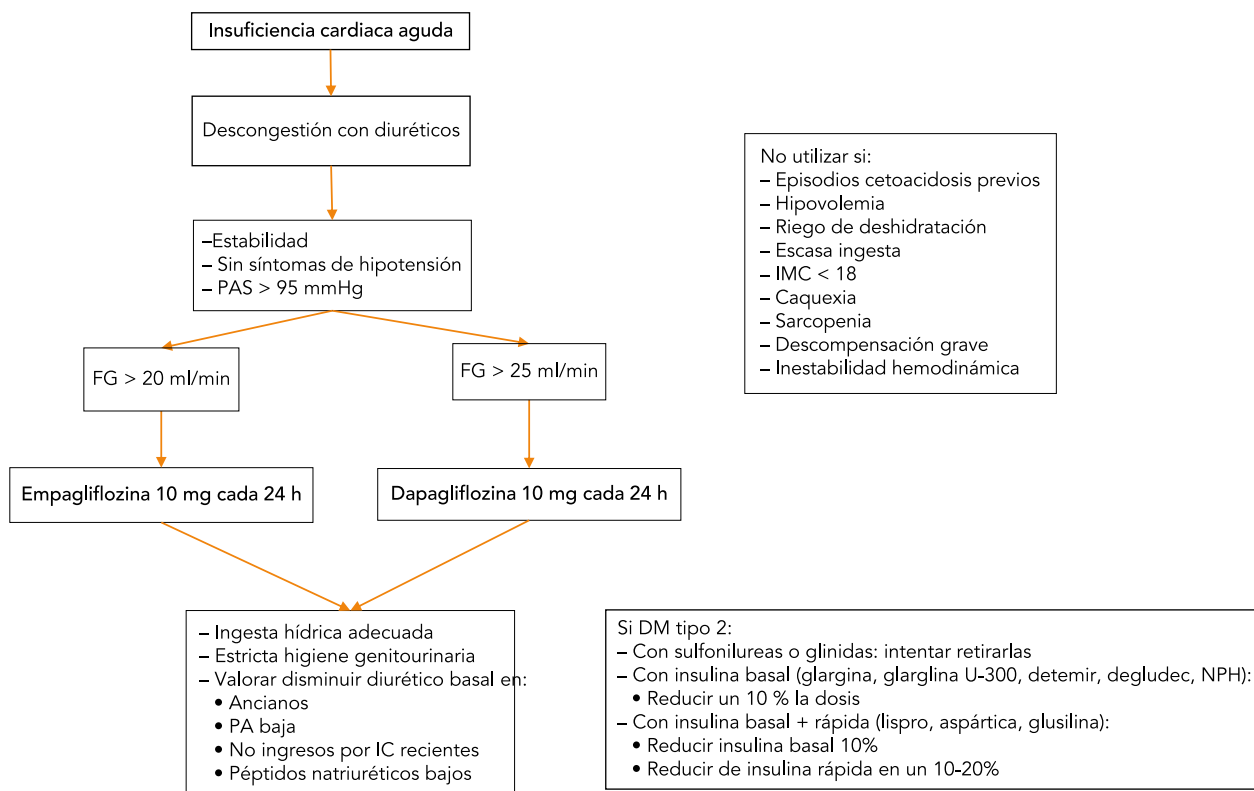


Figura 2. Algoritmo de inicio de los ISGLT2 en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda en los servicios de urgencias. DM: diabetes mellitus; FG: filtrado glomerular; IC: insuficiencia cardiaca; IMC: índice masa corporal; PAS: presión arterial sistólica.

muerte por todas las causas, muerte de causa CV, necesidad de hospitalización o de visita a urgencias, o de empeoramiento de la IC, y es bien tolerado en la mayoría de los escenarios clínicos. Por lo tanto, los urgenciólogos no podemos permitirnos la pérdida de oportunidades^{21,22}

cuando valoremos a los pacientes con IC en nuestros servicios y no debemos formar parte de la inercia terapéutica observada en la IC en las últimas décadas^{23,24}, con lo que debe ser una excepción que no prescribamos este tipo de fármacos en los pacientes con IC.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Conflicto de intereses: El autor declara la no existencia de ningún conflicto de interés.

Financiación: El autor declara la no existencia de financiación para la elaboración del presente artículo.

Responsabilidades éticas: El autor ha confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes, acuerdo de publicación y cesión de derechos a la Revista Española de Urgencias y Emergencias.

Artículo no encargado por el Comité Editorial con revisión externa por pares.

BIBLIOGRAFÍA

- Sicras-Mainar A, Sicras-Navarro A, Palacios B, Varela L, Delgado JF. Epidemiología y tratamiento de la insuficiencia cardiaca en España: estudio PATHWAYS-HF. *Rev Esp Cardiol.* 2022;75:31-8.
- Llorens P, Javaloyes P, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, Herrero-Puente P, Gil V, et al.; ICA-SEMES Research Group. Time trends in characteristics, clinical course, and outcomes of 13,791 patients with acute heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2018;107:897-913.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al.: 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017;136:e137-e161.
- Pellicori P, Khan MJI, Graham FJ, Cleland JGF. New perspectives and future directions in the treatment of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2020;25:147-59.
- Ferreira JP, Pimenta J, Moura B, Aguiar C, Franco F. Use of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in acute heart failure: a practical guidance. *ESC Heart Fail.* 2022;9:4344-7.
- Wang M. Kidney benefits of SGLT2 inhibitors: evidence from clinical trials. *Nat Rev Nephrol.* 2023;19:3.
- Talha KM, Anker SD, Butler J. SGLT-2 inhibitors in heart failure: a review of current evidence. *Int J Heart Fail.* 2023;5:82-90.
- Morillas H, Galcerá E, Alania E, Seller J, Larumbe A, Núñez J, et al. Sodium-glucose Co-transporter 2 inhibitors in acute heart failure: A review of the available evidence and practical guidance on clinical use. *Rev Cardiovasc Med.* 2022;23:139.
- Talha KM, Butler J, Greene SJ, Aggarwal R, Anker SD, Claggett BL, et al. Potential global impact of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2023. doi: 10.1002/ejhf.2864.
- Girerd N, Zannad F. SGLT2 inhibition in heart failure with reduced or preserved ejection fraction: Finding the right patients to treat. *J Intern Med.* 2023;293:550-8.
- Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation.* 2021;143:326-36.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008.
- Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020;396:819-29.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021;385:1451-61.
- Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved

- and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:1217-25.
16. Butler J, Packer M, Filippatos G, Ferreira JP, Zeller C, Schnee J, et al. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J.* 2022;43:416-26.
 17. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, Swart HP, Smilde TDJ, Elvan A, 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;22:713-22.
 18. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med.* 2022;28:568-74.
 19. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med.* 2021;384:117-28.
 20. Mascolo A, Di Napoli R, Balzano N, Cappetta D, Urbanek K, De Angelis A, et al. Safety profile of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: A brief summary. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:1010693.
 21. Puiguirguer Ferrando J. Intoxicaciones y VIH: otra nueva oportunidad. *Emergencias.* 2023;35:85-6.2022;34:81-2.
 22. Hernández-Febles M, Lagarejos E, Cárdenas Santana MA, Granados Monzón R, Pavón JA, Pena López MJ. Oportunidades perdidas de diagnóstico de la infección por el VIH en pacientes con diagnóstico tardío en el entorno hospitalario (2015-2021). *Rev Esp Urg Emerg.* 2023;2:65-9.
 23. Lorenzo Hernández M, Sanchís J. La organización asistencial de la insuficiencia cardiaca descompensada en España: ¿dónde estamos? *Emergencias.* 2022;34:81-2.
 24. Miró O, Sánchez C, Gil V, Repullo D, García-Lamberechts EJ, González Del Castillo J, et al. Organización y práctica clínica actual en los servicios de urgencias españoles en la atención a los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda. *Emergencias.* 2022;34:84-94.