



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA MEDICINA**

**PROYECTO DE INVESTIGACION
PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO**

REVISIÓN SISTEMÁTICA

TEMA:

**USO DE INHIBIDORES SGLT2 EN EL MANEJO DE
PACIENTES DIABÉTICOS CON INSUFICIENCIA
CARDIACA**

AUTOR

ANGEL ADRIÁN TORRES MOREIRA

TUTOR

Dr. CARLOS ALBERTO SEGUNDO MENDIETA VILLALVA

MANTA - MANABI - ECUADOR

2024

	NOMBRE DEL DOCUMENTO:	CÓDIGO: PAT-04-F-004
	CERTIFICADO DE TUTOR(A).	
	PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO BAJO LA UNIDAD DE INTEGRACIÓN CURRICULAR	REVISIÓN: 1 Página 1 de 1

CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor de la Facultad de ciencias de la salud de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:

Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular bajo la autoría del estudiante **TORRES MOREIRA ANGEL ADRIAN**, legalmente matriculado en la carrera de medicina, periodo académico 2023(2), cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema del proyecto es **"USO DE INHIBIDORES SGLT2 EN EL MANEJO DE PACIENTES DIABÉTICOS CON INSUFICIENCIA CARDIACA"**.

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, y la originalidad del mismo, requisitos suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

Manta, 5 de Enero del 2024

Lo certifico,

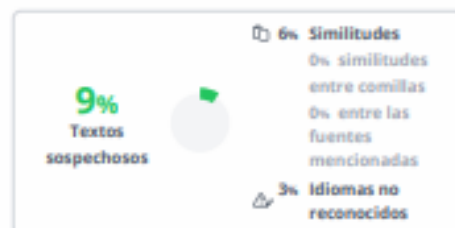


Dr. Carlos Mendieta Villalva
Docente Tutor

Nota 1: Este documento debe ser realizado únicamente por el/la docente tutor/a y será receptado sin enmendaduras y con firma física original.

Nota 2: Este es un formato que se llenará por cada estudiante (de forma individual) y será otorgado cuando el informe de similitud sea favorable y además las fases de la Unidad de Integración Curricular estén aprobadas.

TESIS ANGEL TORRES- USO DE INHIBIDORES SGLT2 EN EL MANEJO DE PACIENTES DIABÉTICOS CON INSUFICIENCIA CARDIACA



Nombre del documento: TESIS ANGEL TORRES- USO DE INHIBIDORES SGLT2 EN EL MANEJO DE PACIENTES DIABÉTICOS CON INSUFICIENCIA CARDIACA.docx
ID del documento: d6736b0b1d4373656dd0d83ff539acb91b5541e4
Tamaño del documento original: 193,51 kB
Autores: []

Depositante: PAULA VASQUEZ JARAMILLO
Fecha de depósito: 5/2/2025
Tipo de carga: interface
Fecha de fin de análisis: 5/2/2025

Número de palabras: 12.225
Número de caracteres: 83.182

Ubicación de las similitudes en el documento:



Fuentes principales detectadas

Nº	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	scielo.isciii.es Diabetes e insuficiencia cardíaca. ¿Son los inhibidores del cotranspor... https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2529-850X2022000200004 6 fuentes similares	1%		Palabras idénticas: 1% (131 palabras)
2	dx.doi.org IMPACTO DE LOS INHIBIDORES DE SGLT2 EN EL TRATAMIENTO DE LA DI... https://dx.doi.org/10.34896/ni.2024.61.69.001 22 fuentes similares	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (73 palabras)
3	dx.doi.org Efecto neuroprotector de los inhibidores de cotransportador sodio-gluc... https://dx.doi.org/10.56712/atam.v4i2.1043 22 fuentes similares	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (74 palabras)
4	sanidad.castillalamancha.es https://sanidad.castillalamancha.es/sites/encam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacologia... 24 fuentes similares	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (62 palabras)
5	www.elsevier.es Mecanismos de acción de los inhibidores de cotransportador de s... https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cardiologia-203-articulo-mecanismos-acci... 1 fuente similar	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (64 palabras)

Fuentes con similitudes fortuitas

Nº	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	www.revespcardiol.org Los iSGLT2 en la insuficiencia cardíaca. ¿Sus beneficios pu... https://www.revespcardiol.org/es-los-ugt2-insuficiencia-cardiaca-sus-articulo-s0300893222001336	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (40 palabras)
2	www.doi.org Perfil de seguridad renal de los inhibidores del cotransportador sodio... https://www.doi.org/10.1016/S2025-7753(17)30625-5	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (40 palabras)
3	homomedicus.com Objetivos del tratamiento de la insuficiencia cardíaca https://homomedicus.com/objetivos-del-tratamiento-de-la-insuficiencia-cardiaca/	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (37 palabras)
4	www.fesemi.org https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/emiv/preguntas_sobre_ugt2_en_ic.pdf	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (32 palabras)
5	Documento de otro usuario #278ca El documento proviene de otro grupo	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (24 palabras)

DECLARACION DE AUTORIA

Declaro que este estudio titulado "Inhibidores SGLT2 en el manejo de pacientes diabéticos con insuficiencia cardiaca" es de mi completa autoría. Se trata de un trabajo original y genuino, desarrollado con total apego a los principios éticos y académicos pertinentes. A lo largo de este proceso, he seguido y cumplido con las normas establecidas, garantizando que todas las fuentes de información utilizadas estén debidamente citadas y referenciadas según los estándares académicos aceptados. Los criterios, ideas, resultados y conclusiones presentados en este trabajo son de mi exclusiva responsabilidad y contribuyen al patrimonio de conocimiento de mi institución académica.

Manta, 5 de Enero del 2024



Angel Adrian Torres Moreira
CC. 1315479558

DEDICATORIA

Con el corazón lleno de gratitud y emoción, dedico esta tesis a todas las personas que, con su apoyo y amor incondicional, han sido una fuente inagotable de fuerza y motivación durante todo mi recorrido académico. A mis padres, quienes han sido los pilares de mi vida, su amor y sacrificio me han dado la base para alcanzar mis sueños. Gracias por su confianza, por siempre estar a mi lado, y por enseñarme con su ejemplo la importancia de la disciplina, la constancia y la dedicación. A mis abuelos, cuyas sabias enseñanzas y cariño incondicional han sido una luz en mi vida. Aunque algunos ya no están físicamente, su legado de amor, fortaleza y determinación siempre me acompaña. A mis tíos y primos, que a lo largo de los años me han mostrado el verdadero significado de la unión familiar. Su apoyo en momentos de incertidumbre y sus palabras de aliento en los momentos más difíciles han sido el impulso que necesitaba para seguir adelante. A mis amigos, que no solo han sido compañeros de estudio, sino también una fuente constante de alegría, risas y apoyo emocional. Gracias por su amistad sincera, por ser mis confidentes y por compartir conmigo momentos que jamás olvidaré. Ustedes han sido parte esencial en este viaje. A la Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí, por ofrecerme la oportunidad de formarme en un entorno académico que desafía, educa y fomenta el crecimiento. A todos los docentes que, con su dedicación, esfuerzo y conocimiento, han sido guías y fuentes de inspiración a lo largo de mi carrera. Cada clase, cada consejo, y cada crítica constructiva me ayudaron a llegar hasta aquí. A todas las personas que, directa o indirectamente, aportaron a este logro, ya sea con palabras de aliento, apoyo emocional o con su presencia. Cada uno de ustedes, de alguna manera, ha sido parte de este proceso que hoy concluye, pero que es solo un paso hacia nuevos retos. A todos, mi eterno agradecimiento. Gracias a ustedes, esta tesis se convierte en un logro colectivo. Sin su apoyo y su amor, este sueño no hubiera sido posible. ¡Gracias por estar siempre a mi lado!

RESUMEN

Introducción: La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la insuficiencia cardíaca (IC) son dos enfermedades crónicas con una relación bidireccional y un impacto

significativo en la morbilidad. Los pacientes con DM2 tienen un riesgo elevado de desarrollar IC, y esta asociación complica su manejo clínico. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) han surgido como una opción terapéutica prometedora, no solo por su efecto hipoglucemiante, sino también por sus beneficios cardiovasculares y renales. Esta revisión tiene como objetivo sintetizar la evidencia actual sobre el uso de los iSGLT2 en pacientes con DM2 e IC, evaluando su eficacia, seguridad y mecanismos de acción, para contribuir a la optimización del manejo integral de estas condiciones. **Objetivo:** Analizar el uso de inhibidores SGLT2 en el manejo de pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca. **Métodos:** Este estudio es una revisión sistemática descriptiva y documental basada en la metodología PRISMA, que analiza artículos científicos de bases de datos indexadas y fuentes oficiales de salud. **Resultados:** Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) han demostrado eficacia en el tratamiento de la diabetes tipo 2 e insuficiencia cardíaca, al bloquear la reabsorción renal de glucosa, reduciendo la sobrecarga de volumen y mejorando la función cardíaca. Además, optimizan el metabolismo miocárdico al promover el uso de cuerpos cetónicos y atenúan la activación neurohormonal. También presentan efectos nefroprotectores, disminuyendo la progresión del daño renal y reduciendo hospitalizaciones y mortalidad cardiovascular. Fármacos como empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina y ertugliflozina han sido evaluados en estudios clínicos clave, mostrando mayor beneficio en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. No obstante, pueden generar efectos adversos como cetoacidosis diabética, infecciones urinarias y riesgo de amputaciones, requiriendo supervisión en pacientes con insuficiencia renal avanzada o riesgo de complicaciones. **Conclusiones:** Los inhibidores SGLT2 han demostrado ser una terapia efectiva para pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia cardíaca, mejorando el control glucémico, la función cardíaca y reduciendo hospitalizaciones y mortalidad. Su mecanismo de acción favorece la eliminación de glucosa y sodio, aliviando la sobrecarga de volumen y optimizando la eficiencia cardíaca. Entre ellos, empagliflozina y dapagliflozina destacan por su eficacia. Aunque presentan riesgos como cetoacidosis e infecciones urinarias, su beneficio clínico justifica su uso bajo monitoreo adecuado.

Palabras claves: Diabetes, Insuficiencia Cardíaca, SGLT2, metabolismo, enfermedad cardiovascular, terapia de diabetes, cotransportadores sodio-glucosa, protección cardiovascular.

ABSTRACT

Introduction: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and heart failure (HF) are two chronic diseases with a bidirectional relationship and a significant impact on morbidity and mortality. Patients with T2DM have an increased risk of developing HF, and this association complicates their clinical management. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) have emerged as a promising therapeutic option, not only for their glucose-lowering effect but also for their cardiovascular and renal benefits. This review aims to synthesize the current evidence on the use of SGLT2i in patients with T2DM and HF, evaluating their efficacy, safety, and mechanisms of action to contribute to the optimization of the comprehensive management of these conditions. **Objective:** To analyze the use of SGLT2 inhibitors in the management of diabetic patients with heart failure. **Methods:** This study is a descriptive and documentary systematic review based on the PRISMA methodology, analyzing scientific articles from indexed databases and official health sources. **Results:** Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) have shown efficacy in the treatment of type 2 diabetes and heart failure by blocking renal glucose reabsorption, reducing volume overload, and improving cardiac function. Additionally, they optimize myocardial metabolism by promoting the use of ketone bodies and attenuating neurohormonal activation. They also exhibit nephroprotective effects, slowing the progression of renal damage and reducing hospitalizations and cardiovascular mortality. Drugs such as empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin, and ertugliflozin have been evaluated in key clinical trials, showing greater benefit in heart failure with reduced ejection fraction. However, they may cause adverse effects like diabetic ketoacidosis, urinary infections, and an increased risk of amputations, requiring monitoring in patients with advanced renal failure or at risk for complications. **Conclusions:** SGLT2 inhibitors have demonstrated efficacy in patients with type 2 diabetes and heart failure, improving glycemic control, enhancing cardiac function, and reducing hospitalizations and mortality. Their mechanism of action promotes glucose and sodium excretion, alleviating volume overload and optimizing

cardiac efficiency. Among them, empagliflozin and dapagliflozin stand out for their effectiveness. Although they pose risks such as ketoacidosis and urinary infections, their clinical benefits justify their use under appropriate monitoring.

Keywords: Diabetes, Heart Failure, SGLT2i, Metabolism, Cardiovascular Disease, Diabetes Therapy, Sodium-Glucose Cotransporters, Cardiovascular Protection.

ÍNDICE DEL CONTENIDO

DEDICATORIA	5
RESUMEN	5
ÍNDICE DEL CONTENIDO.....	9
Título del Proyecto	1
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN.....	2
1.1 Planteamiento del Problema.	3
1.2 JUSTIFICACIÓN	4
1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	5
CAPITULO 2: FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.....	6
2.1 Antecedentes	7
2.2 Definición y fisiopatología de la diabetes mellitus.	7
2.3 Diagnóstico de diabetes.....	8
2.4 Definición y fisiopatología de la Insuficiencia Cardíaca.....	8
2.5 Diagnóstico y clasificación de insuficiencia cardíaca.	8
2.6 Manejo de la insuficiencia cardíaca en pacientes diabéticos.	9
2.7 Asociación de Diabetes e Insuficiencia Cardíaca.....	9
2.8 ¿Qué son los Inhibidores SGLT2?	11
2.9 Como actúan los ISGLT2.....	11
□ 2.9.1 Transportador SGLT2	12
□ 2.9.2 Mecanismo de acción.....	12
□ 2.9.3 Efectos positivos de los inhibidores de SGLT2	14
2.10 Fármacos ISGLT2.....	16
2.11 Indicaciones Terapéuticas	19
2.11.1 Perfil del paciente con DM2 para tratamiento con ISGLT2	19
2.11.2 Cuando comenzar con ISGLT2 en Insuficiencia Cardiaca FEVI conservada y reducida.....	21

2.12	Contraindicaciones y efectos adversos de los inhibidores del cotransportador Sodio y Glucosa tipo 2	23
CAPITULO 3: METODOLOGÍA.....		27
3.1	TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO.....	28
3.2	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	28
	Criterios de inclusión:.....	28
	Criterios de exclusión:.....	28
3.3	FUENTES DE INFORMACIÓN	28
3.4	ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA DE LA LITERATURA	28
3.5	PROCESO DE SELECCIÓN Y RECUPERACION DE LOS ESTUDIOS QUE CUMPLEN LOS CRITERIOS	29
3.6	VALORACION CRÍTICA DE LA CALIDAD CIENTIFICA.....	30
3.7	PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	30
CAPITULO 4 DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS.....		31
4.1.	RESULTADOS DE ESTUDIOS INDIVIDUALES	32
4.2	REPORTAR SESGOS.....	53
4.3.	DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS SEGÚN LOS OBJETIVOS	53
-	4.3.1 Resultados del Objetivo Específico 1: Explicar el mecanismo de los ISGLT2 en los pacientes diabéticos diagnosticados de insuficiencia cardíaca.	54
-	4.3.2 Resultados del Objetivo Específico 2: Identificar los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 comercializados, revisando los principales estudios clínicos que han evaluado su seguridad cardiovascular.....	56
-	4.3.3 Resultados del Objetivo Específico 3: Evaluar los beneficios y efectos adversos de los ISGLT2 en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes tipo 2.....	58

- 4.3.4 Resultado Global del proyecto según el Objetivo General: Analizar el uso de inhibidores SGLT2 en el manejo de pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca.	60
CAPITULO 5. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	62
CAPITULO 6 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	65
6.1. Conclusiones.....	66
6.2. Recomendaciones	67

Título del Proyecto

Uso de Inhibidores SGLT2 en el manejo de pacientes diabéticos con insuficiencia cardiaca.



CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN.



1.1 Planteamiento del Problema.

La diabetes mellitus es una patología metabólica que se caracteriza por la presencia de niveles elevados de glucosa en sangre que ocurre por una producción insuficiente de insulina o una mala recepción por parte del organismo de la insulina que este produce (OPS, 2021).

Según lo reportado por la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud, aproximadamente 62 millones de personas en las Américas tienen diabetes con datos que estiman un aumento de hasta 109 millones para el año 2040; de forma conjunta se reportan 244.084 muertes anuales que son atribuibles directamente a esta patología (OPS, 2023). En el Ecuador, la diabetes mellitus es una patología muy prevalente, la misma que constituye la tercera causa de mortalidad general, con aproximadamente 5,564 muertes reportadas durante el año 2021 según los datos del INEC (INEC, 2022).

Por su parte, la insuficiencia cardíaca según la definición de la Sociedad Argentina de Cardiología se caracteriza por la presencia de signos o síntomas que son producto de una alteración estructural o funcional del corazón que produce una reducción del gasto cardíaco. Según los datos epidemiológicos, se reporta que un total de más de 64,3 millones de personas a nivel mundial padecen insuficiencia cardíaca, la cual causa altos índices de hospitalizaciones, así como de una gran morbilidad asociada (SAC, 2023).

Los estudios realizados en América Latina reportan una prevalencia que se encuentra entre el 1 al 2,7% con tasas de hospitalización del 31% y mortalidad anual del 24,5% (Maldonado, 2018). La insuficiencia cardíaca y la diabetes mellitus están estrechamente vinculadas, ya que la principal causa de mortalidad en diabéticos (50%-80% de los casos) es debido a problemas cardiovasculares, y la insuficiencia cardíaca es el segundo evento cardiovascular más común en estos pacientes. Estas patologías se relacionan debido a factores fisiopatológicos que agravan la insuficiencia cardíaca en la diabetes (Almero-Ballesteros et al., 2022).



El tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes diabéticos se asemeja al de los no diabéticos. Se usa una estrategia escalonada con IECAs, diuréticos, bloqueadores beta, espironolactona y AR II según sea necesario (Saldarriaga et al., 2020). En la actualidad diversos estudios han demostrado beneficios crecientes en la utilización de una serie de medicamentos pertenecientes a los inhibidores del cotransportador sodio glucosa 2 que han sido utilizados específicamente en el manejo de diabetes pero que han demostrado disminuir de forma significativa el impacto en la mortalidad cardiovascular, es por tal motivo que la presente investigación tiene como interrogante ¿Cuál es el uso de los inhibidores SGLT2 en el manejo de pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca?

1.2 JUSTIFICACIÓN

Existe una relación entre la Diabetes Mellitus y la Insuficiencia cardíaca; investigaciones basadas en observaciones han evidenciado que las personas con diabetes tienen un riesgo de dos a cuatro veces mayor de padecer insuficiencia cardíaca en comparación con aquellas que no tienen esta enfermedad. Además, se estima que un aumento de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en 1% incrementa el riesgo de insuficiencia cardíaca entre un 8 y 36% (González-Robledo et al., 2019). Los SGLT2 son responsables de la reabsorción de la glucosa filtrada a nivel del túbulo proximal renal, esta pérdida de glucosa provocan un estado hipocalórico que activa dos factores, el factor inducido por hipoxia (HIF) y de la sirtuina 1 (SIRT1), logrando mejorar la función mitocondrial y el metabolismo aeróbico, la autofagia y la renovación de las organelas celulares, produciendo un efecto cardioprotector indirecto y no dependiente de su acción hipoglucemiante, natriurética y nefroprotectora (Packer, 2021).

Es por tal motivo que la presente investigación tiene como propósito exponer los mecanismos que presentan los ISGLT2, así como su utilización en pacientes con Insuficiencia cardíaca, permitiendo así tener una perspectiva más amplia sobre como su uso ha ido disminuyendo las complicaciones y las internaciones en los



hospitales, además, se analizarán los diversos medicamentos disponibles y sus estudios para su utilización.

1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1 Objetivo General

Analizar el uso de inhibidores SGLT2 en el manejo de pacientes diabéticos con insuficiencia cardiaca.

1.3.2 Objetivos Específicos

- Explicar el mecanismo de los ISGLT2 en los pacientes diabéticos diagnosticados de insuficiencia cardiaca.
- Identificar los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 comercializados, revisando los principales estudios clínicos que han evaluado su seguridad cardiovascular.
- Evaluar los beneficios y efectos adversos de los ISGLT2 en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes tipo 2.



Uleam
UNIVERSIDAD LAICA
ELOY ALFARO DE MANABÍ

Facultad de Ciencias de la Salud

Carrera de Medicina

CAPITULO 2: FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA



Antecedentes

Según (Castillo & Morales, 2020) aunque las diversas guías clínicas mantienen como referencia que tanto la insuficiencia cardíaca como la diabetes mellitus tipo 2 son patologías aisladas, se ha demostrado que la prevalencia de IC en los pacientes diabéticos es cuatro veces más elevada que la reportada en la población general, siendo incluso más alta en los pacientes mayores de 60 años.

Un ensayo clínico realizado por (Petrie et al., 2020) durante el año 2020 que evalúa el efecto de un SGLT2 sobre la insuficiencia cardíaca en pacientes con y sin diabetes realizado en 4.742 pacientes demostró que al agregar este medicamento se produjo una reducción significativa del riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular, con datos independientes del estado de la diabetes en los pacientes.

Definición y fisiopatología de la diabetes mellitus.

La diabetes mellitus es una patología producida como resultado de los defectos producidos a nivel de las vías metabólicas de lípidos, proteínas y carbohidratos que produce un estado de hiperglucemia crónica. A pesar de sus diversas etiologías conduce de forma común a su evolución una afectación a nivel de la secreción y la sensibilidad de la hormona insulina (Villalba, 2022).

La fisiopatología de la diabetes mellitus involucra una serie de complejas interacciones en el sistema endocrino y metabólico. La hormona insulina, producida por las células beta de los islotes de Langerhans en el páncreas, desempeña un papel crucial en la regulación de la glucosa. Sin embargo, en la diabetes mellitus tipo 1, el sistema inmunológico del cuerpo ataca y destruye selectivamente las células beta del páncreas, lo que resulta en una deficiencia absoluta de insulina. En la diabetes mellitus tipo 2, las células desarrollan resistencia a la acción de la insulina, lo que significa que requieren cantidades mayores de insulina para que la glucosa entre en las células. (Sameer et al., 2020)



Diagnóstico de diabetes.

La guía Standards of Care in Diabetes refiere la existencia de criterios para el tamizaje y el diagnóstico de prediabetes y diabetes con los valores correspondientes a la HbA1c, FPG, glucemia dos horas después de sobrecarga de 75 g y la glucemia al azar; correspondiendo por glucemia al azar el valor mayor de 200 mg/dl al diagnóstico de diabetes y prueba de glucosa en ayunas con valores entre 100 a 125 mg/dL para el diagnóstico de prediabetes y mayor a 126 mg/dl para diabetes (ADA, 2023).

Definición y fisiopatología de la Insuficiencia Cardíaca.

Se define como Insuficiencia Cardíaca al estado en el que el corazón es incapaz de poder aportar la sangre requerida a nivel metabólico. A nivel fisiopatológico las alteraciones que se producen a nivel de los miocitos son los que producen la IC pues pierden la capacidad de contracción debido a cambios entre los que están las miocardiopatías o anomalías que disminuyan la liberación de oxígeno para el miocardio como la enfermedad coronaria; son todas estos cambios que producen alteraciones a nivel de la precarga, poscarga y la dificultad al vaciado ventricular izquierdo que conlleva a una dilatación ventricular y la disminución del gasto cardiaco. (Rebollar, 2022)

Diagnóstico y clasificación de insuficiencia cardíaca.

El diagnóstico de la insuficiencia cardíaca se basa en una evaluación clínica integral. Entre las pruebas clave se encuentran la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), la ecocardiografía y los biomarcadores cardíacos como el péptido natriurético tipo B (BNP) o el fragmento N-terminal del propéptido natriurético tipo B (NT-proBNP) (Yancy et al., 2021).

La clasificación de la insuficiencia cardíaca se realiza con base en la gravedad de los síntomas y la funcionalidad del paciente. La American College of Cardiology (ACC) y la American Heart Association (AHA) han propuesto una clasificación que divide la insuficiencia cardíaca en cuatro etapas (etapas A, B,



C y D) y en cuatro clases (clase I a IV) según la gravedad de los síntomas y la limitación de la actividad física (Yancy et al., 2021).

Manejo de la insuficiencia cardíaca en pacientes diabéticos.

El manejo farmacológico de la insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes implica el uso de medicamentos específicos. Los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) son terapias fundamentales, ya que reducen la carga de trabajo del corazón y mejoran la supervivencia. Además, los betabloqueantes y los inhibidores de los receptores de la neprilisina (ARNi) son opciones valiosas para mejorar la función cardíaca en estos pacientes. El manejo de la hipertensión arterial también es esencial, ya que puede contribuir a la progresión de la insuficiencia cardíaca. Los diuréticos y los bloqueadores de los canales de calcio son opciones comunes, pero deben seleccionarse con precaución en pacientes diabéticos para evitar el empeoramiento de la glucosa en sangre (Cosentino et al., 2020).

Asociación de Diabetes e Insuficiencia Cardíaca.

Aunque se podría pensar que la aterosclerosis coronaria es la responsable de la insuficiencia cardíaca en personas con diabetes, hay casos en los que individuos presentan una diminuta posibilidad de enfermedad coronaria y aun así desarrollan insuficiencia cardíaca. Esto indica que la hiperglicemia y la hiperinsulinemia podrían desencadenar la restructuración cardíaca, llevando a la disfunción ventricular y a la miocardiopatía diabética. Existe controversia sobre si se deben descartar otras causas de insuficiencia cardíaca antes de atribuir la disfunción ventricular a la diabetes, ya que los diabéticos tienen una alta prevalencia de condiciones como la hipertensión. Esto sugiere que en la miocardiopatía diabética deberían incluirse pacientes con anomalías cardíacas que no se expliquen completamente por otras comorbilidades, ya sean cardiovasculares o no cardiovasculares. (Almero-Ballesteros et al., 2022)

Mecanismos principales de daño cardíaco en pacientes diabéticos:



- Productos avanzados de glicosilación (PAG): La hiperglicemia induce procesos de glicosilación en algunas proteínas y lípidos, generando fibrosis al obstaculizar la degradación del colágeno. Estos productos promueven el estrés oxidativo y activan el factor K_b, perturbando la captación de calcio por el retículo sarcoplásmico, lo que conduce primero a disfunción diastólica y luego a sistólica.
- Fibrosis perivascular e intermiofibrilar: La disminución de la metaloproteasa de matriz tipo 2 provoca alteraciones en la degradación de la matriz extracelular. La albuminuria, además de señalar el desarrollo de enfermedad renal, funciona como indicador de disfunción endotelial en el miocardio, dando lugar a lesiones por reperfusión y fibrosis.
- Inflamación: La diabetes crea un estado proinflamatorio, con incremento de moléculas de adhesión (ICAM 1, VCAM 1), interleucinas (1, 6 y 8), factor de crecimiento tumoral α y factor transformador del crecimiento β .
- Apoptosis: Hay un aumento en la muerte celular de los miocitos en DM 1 y 2, relacionado con un incremento en las especies reactivas de óxido nítrico y citocinas.
- Lípidos: La presencia de grasa en los cardiomiocitos resulta en niveles elevados de ácidos grasos libres en el miocardio. El metabolismo de estos ácidos genera metabolitos tóxicos que aceleran la apoptosis.
- Alteraciones metabólicas: En DM 1 y 2, hay un cambio en el sustrato energético que se manifiesta en un aumento del consumo de ácidos grasos y una disminución en la oxidación de la glucosa. Esto eleva el consumo de oxígeno, reduce la eficiencia cardíaca, provocando desacoplamiento mitocondrial, depleción de energía y estrés oxidativo, afectando adversamente al miocardio. (Almero-Ballesteros et al., 2022)

La disfunción de la contracción del ventrículo activa tanto el sistema renina-angiotensina-aldosterona como el sistema nervioso simpático. Estos, como resultado, generan una mayor lesión en el músculo cardíaco, provocando hipertrofia en el ventrículo izquierdo y acelerando la apoptosis, lo que lleva a la pérdida de cardiomiocitos. Esto acelera el proceso de fibrosis y deteriora la



función del ventrículo izquierdo. Si no se trata, este deterioro resulta en una remodelación del ventrículo, inicialmente compensatoria y útil para preservar la función ventricular. Sin embargo, con el tiempo, puede dar lugar a arritmias, falla del bombeo y a la muerte. (Almero-Ballesteros et al., 2022)

Con la estimulación del SNS se activan genes de la vida fetal, como el péptido natriurético atrial, que normalmente solo se expresa en la aurícula de un corazón sano. En este caso, se vuelve a expresar en el ventrículo, donde estaba presente durante la vida fetal. Además, hay un cambio en la proporción de isoformas rápidas a lentas de las cadenas pesadas de miosina. Por otro lado, se reduce la expresión de genes ionotrópicos, como la Ca^{++} ATPasa reticular sarcoplásmica (SERCA-2), lo que resulta en una acumulación de calcio intracelular que altera la función tanto sistólica como diastólica. (Almero-Ballesteros et al., 2022)

¿Qué son los Inhibidores SGLT2?

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) son una clase de medicamentos que actúan bloqueando la proteína SGLT2 en el riñón, la cual es responsable de reabsorber la glucosa filtrada desde la orina de vuelta al torrente sanguíneo. Al inhibir esta proteína, promueven la excreción de glucosa por la orina (glucosuria), lo que reduce los niveles de glucosa en sangre. Además, tienen efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular y renal, como la reducción del riesgo de insuficiencia cardíaca y la protección del riñón. Se utilizan principalmente en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, pero también en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica.

Como actúan los ISGLT2

En pacientes con Diabetes y con Insuficiencia cardíaca, el manejo principal se basa en el uso tanto de metformina o sulfonilureas, o asociaciones entre medicamentos en el caso de pacientes diabéticos. Pero, en pacientes con problemas cardiacos, como insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida y fracción de eyección preservada, el principal tratamiento empleado es la enzima convertidora de angiotensina o antagonista del receptor de



angiotensina II, además asociados a betabloqueantes. Actualmente encontramos los ISGLT2, que ha ido avanzando en cuanto a línea de tratamiento, ocasionando disminución en la HbA1c y efectos cardioprotectores. (Wilding et al., 2018)

- **Transportador SGLT2**

En el proceso inicial de reabsorción de la glucosa en la orina, se lleva a cabo el traslado de glucosa desde los túbulos hacia los capilares peritubulares a través de las células epiteliales tubulares. Esta función es desempeñada por la familia de cotransportadores sodio-glucosa, una diversidad de proteínas de membrana encargadas de facilitar el transporte de glucosa, aminoácidos, vitaminas, iones y osmolitos a través de la membrana en cepillo de los túbulos renales proximales y el epitelio intestinal. SGLT2, un transportador de baja afinidad y alta capacidad, se localiza principalmente en el riñón.

SGLT2 destaca como el cotransportador más prevalente y funcionalmente esencial en el riñón, convirtiéndose en un punto central de interés en el ámbito de la diabetes debido a su papel en el 90% de la reabsorción de glucosa en este órgano. Su ubicación se concentra en el segmento S1, la sección inicial del túbulo proximal, con una densidad considerable. SGLT2 facilita el transporte de glucosa al aprovechar el gradiente de energía generado por la reabsorción de sodio en el filtrado tubular, un proceso denominado transporte activo secundario, impulsado en el filtrado tubular por el gradiente de sodio. (Ibáñez et al., 2022)

- **Mecanismo de acción**

La principal influencia de los riñones en la homeostasis de la glucosa se lleva a cabo a través de la reabsorción renal de este compuesto. Este proceso es esencial y comprende la gluconeogénesis renal, capaz de generar entre 15 y 55 gramos de glucosa diariamente. Simultáneamente, el riñón puede metabolizar de 25 a 35 gramos de glucosa en el mismo intervalo de tiempo. La captación de glucosa desde la circulación y el filtrado glomerular también desempeñan un papel crucial en la regulación de los niveles de glucosa en la sangre.



En una suposición, considerando una concentración de glucosa de 100 mg/dl y una tasa de filtrado glomerular normal de alrededor de 180 litros diarios, las personas sanas deberían filtrar aproximadamente 180 gramos de glucosa al día. Esta glucosa es reabsorbida, en su mayoría, en el túbulo contorneado proximal y regresa al torrente sanguíneo. Como resultado, en la orina de individuos saludables, no debería excretarse prácticamente ninguna cantidad de glucosa. La eficacia de este sistema es excepcional y permite conservar la glucosa en el organismo como una valiosa fuente de energía.

En pacientes con diabetes tipo 2 (DM2), se ha observado un aumento significativo en la reabsorción renal de glucosa, lo que podría contribuir a la elevación persistente de los niveles de glucosa en sangre. Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) actúan de manera competitiva, reversible y selectiva en los receptores SGLT2 ubicados en los túbulos contorneados proximales. Su acción es independiente de la secreción o acción de la insulina y de la etapa evolutiva de la DM2. La inhibición reduce el umbral de saturación para la glucosuria, permitiendo que esta se inicie con niveles de glucemia entre 60 y 80 mg/dL (menos de 100 mg/dL). Además, aumenta la excreción urinaria de glucosa en alrededor de 60-80 gramos por día y reduce entre un 30 y un 50 % la reabsorción renal de glucosa. (Rodríguez et al., 2020)

Un posible mecanismo señalado en la literatura es la reducción del volumen plasmático y del líquido intersticial sin un aumento asociado en la activación del sistema nervioso simpático ni en la frecuencia cardíaca. Otros mecanismos adicionales incluyen la mejora del metabolismo y la función del corazón mediante la inhibición del intercambiador de Na^+/H^+ (NHE). La inhibición de este intercambiador reduce la concentración de Na^+ en el citosol y eleva la concentración de Ca^{2+} en las mitocondrias, lo cual puede contribuir al efecto cardioprotector de los inhibidores de SGLT2. Esto se debe a que tanto el aumento del Na^+ intracelular en el corazón como la actividad del NHE están vinculados con arritmias, hipertrofia miocárdica y el deterioro de la insuficiencia cardíaca. Además, los inhibidores de SGLT2 incrementan la oxidación de ácidos



grasos, lo que favorece la cetogénesis y podría mejorar el rendimiento del miocardio al cambiar el uso de glucosa a cuerpos cetónicos como fuente energética. (S.D. Wiviott, 2018)

- **Efectos positivos de los inhibidores de SGLT2**

Efecto hipotensor: Reducción de la carga previa al ventrículo izquierdo gracias a la acción diurética y natriurética. La inhibición del SGLT2 en el túbulo proximal conduce a natriuresis y glucosuria, desencadenando una diuresis osmótica que resulta beneficiosa para la curva de Frank-Starling en individuos diabéticos. Además, se observa una pérdida de peso y una disminución de la presión arterial, con una reducción de 3 a 5 mm Hg en la presión arterial sistólica y de 1 a 2 mm Hg en la diastólica, al estimular la diuresis osmótica y ejercer un efecto regulador al bloquear la sobreestimulación del sistema nervioso simpático. Este descenso en la presión arterial contribuye a la disminución de la rigidez arterial, disminución de eventos aterotrombóticos y a la mejora de la función endotelial debido a un descenso de citoquinas.

Efectos miocárdicos: Las células musculares del corazón tienen la capacidad de producir energía a partir de varios elementos, como glucosa, ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos. Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (i-SGLT2) tienen la capacidad de mejorar la generación de ATP en el músculo cardíaco y de optimizar el metabolismo celular mediante el aumento en la utilización de cuerpos cetónicos por parte de estas células.

Efectos renales hemodinámicos y reducción de la microalbuminuria: Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (i-SGLT2) son únicos entre los diuréticos, ya que su acción se centra en el túbulo proximal. Este efecto natriurético desencadena una retroalimentación entre el túbulo y el glomérulo al aumentar el flujo de sodio hacia la mácula densa en el aparato yuxtaglomerular. Esto provoca una vasoconstricción en la arteriola renal aferente y, como resultado, disminuye la presión intraglomerular. Esta disminución conlleva a la



reducción de la hiperfiltración glomerular, lo que, a largo plazo, explica el efecto renoprotector de los i-SGLT2.

Efectos metabólicos no glicémicos y disminución del tejido adiposo: La absorción excesiva de glucosa por las células tubulares provoca un incremento en la expresión de sustancias inflamatorias que pueden resultar perjudiciales para la célula. La inhibición del cotransportador SGLT2 impide la captación de glucosa por las células tubulares renales, reduciendo así la expresión de mediadores inflamatorios.

Disminución de la hipoxia renal: Este fenómeno surge debido al incremento en la necesidad metabólica de las células renales, consecuencia de la absorción elevada de glucosa en situaciones de hiperglicemia. La inhibición del cotransportador SGLT2 disminuye el gasto energético asociado con la reabsorción de glucosa, lo que coloca a la célula en un estado más favorable en términos de consumo de oxígeno, preservando así la integridad celular.

Aumento del hematocrito: Los individuos diabéticos sometidos a tratamiento con inhibidores del cotransportador SGLT2 experimentan un incremento en el hematocrito de aproximadamente 2 a 4%. Este efecto no está vinculado al aumento en la diuresis, descartando la posibilidad de ser resultado de una hemoconcentración. Tras iniciar la terapia con i-SGLT2, se observa un aumento en los niveles de eritropoyetina, promoviendo un mayor conteo de reticulocitos. Este entorno de menor estrés metabólico y mayor suministro de oxígeno favorece la capacidad de los fibroblastos para generar eritropoyetina. Además, el aumento en la hemoglobina y el hematocrito mejora la entrega de oxígeno a los tejidos, preserva la función cardíaca y optimiza el gasto cardíaco, lo que, en última instancia, se traduce en una mejor perfusión renal. Este fenómeno podría explicar en parte la reducción de eventos cardiovasculares. (Miñana et al., 2023)

Uricosuria: La inhibición del cotransportador SGLT2 en el túbulo proximal provoca una mayor concentración de glucosa en el filtrado glomerular a medida que avanza a lo largo de la nefrona. Este aumento en la concentración activa el



transportador GLUT9, que intensifica la absorción de glucosa mediante un intercambio con ácido úrico. Como resultado, los pacientes que reciben tratamiento con ISGLT2 experimentan una disminución del 10 al 15% en los niveles de ácido úrico en la sangre. La reducción en los niveles de ácido úrico se ha vinculado a un menor riesgo de enfermedades cardíacas. (Sandoval & Vallejo, 2019)

Pérdida de peso: La pérdida de peso inducida por la glucosuria generada por los inhibidores de SGLT2 es consecuencia de la pérdida de energía, y este efecto parece mantenerse a largo plazo. La cantidad de peso perdido puede variar ligeramente dependiendo del fármaco y la dosis aplicada. Un meta-estudio de ensayos clínicos aleatorios en los que se administró canagliflozina 300 mg, empagliflozina 25 mg o dapagliflozina 10 mg diarios, mostró una reducción de peso de 2.66 kg, 1.81 kg y 1.80 kg, respectivamente, en comparación con el placebo. (Lupsa & Inzucchi, 2018)

Fármacos ISGLT2

Para la presente revisión bibliográfica se ha decidido tomar en consideración 4 fármacos que se encuentran en comercialización y han publicado estudios de seguridad cardiovascular.

- 1.- Empagliflozina: Estudio EMPA-REG, EMPEROR-Preserved y EMPEROR-Reduced
- 2.- Dapagliflozina: Estudio DECLARE-TIMI 58 y Estudio DAPA-HF
- 3.- Canagliflozina: Estudio CANVAS
- 4.- Ertugliflozina: Estudio VERTIS
 - Empagliflozina

La dosis comparada con el placebo en su respectivo estudio es de 10 a 25 mg provocando excreción de 78 gramos de glucosa/día en su dosis máxima. Se



ingere una vez al día por la mañana, ya sea con o sin alimentos. Y se recomienda su utilización en pacientes con Filtrado glomerular estimado $\geq$ a 45 mL/min/1.73 m² de área de superficie corporal.

El estudio EMPA-REG se realizó en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. Como objetivo primario se encontró una reducción del 14% en eventos adversos cardiovasculares mayores. Se evidenció además una caída en un 34% la combinación de Muerte Cardiovascular u hospitalización por Insuficiencia Cardíaca como objetivo secundario además de presentar una disminución del 35% de Hospitalizaciones por Insuficiencia Cardíaca.

En un estudio en el que reúnen a los pacientes del EMPEROR-Reduced y Preserved, clasificándolos de acuerdo a la Fracción de eyección, ya sea reducida o conservada, explica que, a medida que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo aumentaba, el riesgo de muerte cardiovascular o de hospitalización por insuficiencia cardíaca disminuía progresivamente. Empagliflozina ayudaba a reducir la incidencia de este objetivo primario, principalmente a través de la disminución de las hospitalizaciones por Insuficiencia cardíaca. Estas hospitalizaciones se redujeron entre un 25 y 30% de manera consistente en todos los subgrupos, salvo en los pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\geq$ 65%, donde el beneficio era menor. (Javed Butler, 2021)

Es importante denotar que la Empagliflozina es útil en todos los rangos de fracción de eyección.

- Dapagliflozina

La dosis de este medicamento en ensayo controlado aleatorio, doble ciego corresponde a 10 mg de Dapagliflozina cada día, se puede ingerir en cualquier hora del día, ya sea con o sin comida y provoca una excreción de 70 gramos de glucosa al día. Y se recomienda la utilización en pacientes con Filtrado glomerular estimado $\geq$ 60 ml/min/1.73 m² de área de superficie corporal y contraindicado para paciente con Filtrado glomerular estimado $<$ 30.



En el estudio DECLARE, se registró una reducción del 17% en el riesgo relativo del principal objetivo compuesto de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular, con un valor p altamente significativo ($p = 0,005$). Esta diferencia se atribuyó a una disminución del 27% en el riesgo relativo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR 0,73; IC del 95%: 0,61 a 0,88). (Kluger, et al., 2018)

El estudio DAPA-HF, realizado para demostrar beneficios de los inhibidores de SGLT2 en pacientes con Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección reducida, dio como resultado que, el uso de este medicamento llevó a una disminución del riesgo de agravamiento de la insuficiencia cardíaca o de muerte por causas cardiovasculares, sin importar si el paciente tenía diabetes o no. Además, la dapagliflozina demostró una disminución significativa en los componentes individuales del objetivo combinado, reduciendo en un 30% el riesgo relativo en el empeoramiento de la falla cardíaca y un 18% la mortalidad cardiovascular. (Jhund, et al., 2022)

- Canaglifozina

La dosis que se recomienda en el estudio CANVAS es de 100 mg con posibilidad de incrementar a 300 mg cada día y su consumo es antes de la primera comida del día. Para su utilización esta indicada en paciente con Filtrado glomerular estimado ≥ 45 ml/min/1.73 m² de área de superficie corporal y como contraindicación en pacientes con Filtrado glomerular estimado <30 ml/min/1.73 m².

En el estudio CANVAS, se registró una reducción del 22% en el riesgo relativo de ser hospitalizado por insuficiencia cardíaca o de sufrir una muerte cardiovascular (IC 95%: 0,67 a 0,91), lo cual fue estadísticamente relevante, y este efecto se debió principalmente a las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (HR 0,67; IC 95%: 0,52 a 0,87). (S.D. Wiviott, 2018)

- Ertugliflozina



La dosis utilizada en el estudio corresponde a 5mg a 15 mg de Ertugliflozina y se puede ingerir con o sin comida una vez al día en la mañana, este medicamento provoca una excreción de 68 gramos de glucosa al día.

En el estudio VERTIS, se arrojaron resultados en el que no se evidencia diferencia entre añadir Ertugliflozina o un placebo como coadyuvante en el tratamiento de la diabetes mellitus, tampoco existió diferencia en mejorar las complicaciones cardiovasculares comparado con los estudios EMPA-REG y CANVAS. Lo similitud con los otros estudios, se encuentra presenta en la disminución de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. (C.P. Cannon, 2020)

Indicaciones Terapéuticas

Perfil del paciente con DM2 para tratamiento con SGLT2

Los inhibidores de SGLT2 no suelen ser la primera opción de tratamiento para la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2. En general, el tratamiento inicial debe centrarse en cambios en la dieta, reducción de peso, ejercicio y el uso de metformina (si no existen contraindicaciones).

En pacientes con enfermedades cardiovasculares concomitantes, varios inhibidores de SGLT2 han mostrado beneficios en los resultados cardiovasculares. Sin embargo, estos medicamentos solo proporcionan una mejora moderada en el control de la glucosa y tienen un alto costo. Además, no se dispone de suficiente evidencia sobre la seguridad a largo plazo relacionada con la glucosuria prolongada. También hay una falta de datos sobre los efectos cardiovasculares en personas con diabetes sin una enfermedad cardiovascular evidente. Es importante tener en cuenta estos factores al considerar un tratamiento combinado cuando la monoterapia no es suficiente.

Los pacientes que podrían beneficiarse particularmente de un inhibidor de SGLT2 son aquellos que presentan enfermedad cardiovascular establecida, factores de riesgo cardiovascular, una tasa de filtrado glomerular superior o igual a 60 ml/min, sobrepeso u obesidad, vulnerabilidad a los efectos de la hipoglucemia y microalbuminuria. Estos factores hacen que el uso de inhibidores



de SGLT2 sea una opción terapéutica beneficiosa para mejorar el manejo de la glucosa y reducir riesgos asociados en estos pacientes.

Los inhibidores de SGLT2 son útiles en los siguientes escenarios:

- A. En pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica avanzada que no alcanzan los objetivos glucémicos con metformina y cambios en su estilo de vida (empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina, pero no ertugliflozina).
- B. En pacientes con insuficiencia cardíaca que no logran controlar la glucosa con metformina y ajustes en su estilo de vida (empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina y ertugliflozina).
- C. Para ralentizar la disminución de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) en pacientes con TFGe inferior a 90 mL/min/1.73 m² (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina).
- D. Como un fármaco de tercera línea en pacientes que no alcanzan sus objetivos glucémicos con dos medicamentos orales (como metformina y sulfonilureas), si la combinación de metformina e insulina no es una opción viable.
- E. Como un fármaco de tercera línea en pacientes que no logran sus metas de glucosa con metformina e insulina, cuando los agonistas del receptor de GLP-1 están contraindicados y aumentar la dosis de insulina podría generar aumento de peso.
- F. Como un agente adicional en pacientes con control glucémico insuficiente con metformina que no desean o no pueden seguir con terapia inyectable, y en quienes el aumento de peso o el riesgo de hipoglucemia son factores importantes a considerar. (Wilding et al., 2018)

Los medicamentos mencionados anteriormente han mostrado efectos beneficiosos en estudios clínicos controlados con placebo.

En pacientes con diabetes tipo 2 que padecen insuficiencia cardíaca, los inhibidores de SGLT2 han mostrado efectos positivos en todos los casos. La



selección del fármaco depende principalmente de la preferencia del médico, las limitaciones de la cobertura del seguro, las pautas específicas sobre su uso en función de la capacidad renal y el costo del tratamiento.

Cuando comenzar con SGLT2 en Insuficiencia Cardíaca FEVI conservada y reducida

En la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, existen diversas opciones terapéuticas para controlar la activación excesiva del sistema neurohormonal, característico de esta condición. Los tratamientos fundamentales incluyen inhibidores de SGLT2, bloqueadores beta, antagonistas del receptor de mineralocorticoides e inhibidores de la neprilisina. Actualmente, se prioriza bloquear todas las vías que contribuyen a la progresión de la insuficiencia cardíaca, en lugar de buscar alcanzar las dosis máximas de un solo medicamento que podría impedir el uso de otros fármacos necesarios.

En cuanto a los inhibidores de SGLT2, los beneficios son evidentes de manera sorprendentemente rápida. El ensayo DAPA-HF, que involucró a 4.744 pacientes con un seguimiento de 18 meses, mostró una reducción significativa en el riesgo combinado de muerte cardiovascular o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca con dapagliflozina, observándose una mejora relevante solo 28 días después del inicio del tratamiento (hazard ratio [HR] = 0,51; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,28-0,94). De manera similar, el estudio EMPEROR-Reduced, con 3.730 pacientes y 16 meses de seguimiento, evidenció una reducción del 58% en el riesgo de muerte, hospitalización por insuficiencia cardíaca o visitas urgentes por esta condición, tras 12 días de tratamiento con empagliflozina.

Por otro lado, en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (IC-FEc), las opciones terapéuticas disponibles son limitadas. El tratamiento en estos pacientes se enfoca en la prevención y manejo de comorbilidades, el alivio de los síntomas de congestión y la rehabilitación cardíaca. Aunque algunos estudios han sugerido cierto beneficio con mineralocorticoides o inhibidores de la neprilisina, estos efectos han sido modestos y solo se han observado en



subgrupos específicos de pacientes. Hasta ahora, no se había demostrado que ningún tratamiento redujera de manera significativa las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca o la mortalidad cardiovascular en la IC-FEc, lo que hace que la publicación del estudio EMPEROR-Preserved sea un hito importante.

Este estudio evaluó el impacto de la empagliflozina en pacientes con IC-FEconservada. El criterio para definir IC-FEconservada fue una fracción de eyección superior al 40%, medida mediante cualquier técnica de imagen. Se redujo un 21% el objetivo primario combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación con el placebo (HR = 0,79; IC95%, 0,69-0,90; $p = 0,003$), con un número necesario de tratamiento de 31. Este efecto se atribuyó principalmente a la reducción del riesgo de hospitalización debido a insuficiencia cardíaca, que disminuyó en un 29% (HR = 0,71; IC95%, 0,60-0,83). La magnitud de la reducción en el riesgo de hospitalización para la IC-FEc fue comparable a la observada en el estudio EMPEROR-Reduced con pacientes con IC-FEr (29% frente a 31%). En los análisis por subgrupos, se observó un efecto significativo tanto en pacientes con diabetes como sin ella. En el grupo de IC-FEc, al excluir a los pacientes con fracción de eyección superior al 60%, en quienes el impacto del fármaco parece ser menor, también se logró una reducción significativa en el objetivo primario para aquellos con fracción de eyección entre 50% y 60% (HR = 0,80; IC95%, 0,64-0,99).

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda incorporar inhibidores de SGLT2 en el manejo de la diabetes tipo 2 con insuficiencia cardíaca o en aquellos con alto riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Las guías más recientes de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Asociación Americana del Corazón/Academia Americana de Cardiología/Sociedad de Insuficiencia Cardíaca de América (AHA/ACC/HFSA) también sugieren el uso de inhibidores de SGLT2 (actualmente dapagliflozina y empagliflozina) en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica y estable con fracción de eyección reducida del ventrículo izquierdo, con una recomendación de clase 1



para la reducción de la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, sin importar el estado basal de diabetes. Las guías AHA/ACC/HFSA de 2022 ofrecen una recomendación de clase 2A para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección moderadamente reducida y preservada, basadas en los hallazgos del ensayo EMPEROR-Preserved. Las guías ESC 2021, publicadas antes de los ensayos EMPEROR-Preserved y DELIVER, no incluyen la recomendación sobre el uso de inhibidores de SGLT2 en HFmrEF y HFpEF. Estos medicamentos se prescriben como parte de un régimen diario de dosis única (10 mg tanto de dapagliflozina como de empagliflozina), sin necesidad de ajustar la dosis y sin requerir monitoreo de laboratorio rutinario. Los expertos recomiendan iniciar los inhibidores de SGLT2 en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca como parte de una estrategia agresiva para optimizar rápidamente todas las terapias médicas, ya que estos fármacos muestran beneficios clínicos en menos de un mes y ofrecen señales de mejora en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda reciente.

Contraindicaciones y efectos adversos de los inhibidores del cotransportador Sodio y Glucosa tipo 2

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) han emergido como una opción terapéutica prometedora en el manejo de la diabetes tipo 2, gracias a sus beneficios glucémicos, cardiovasculares y renales. Sin embargo, como toda clase farmacológica, los iSGLT2 no están exentos de contraindicaciones y efectos adversos que deben ser considerados para garantizar su uso seguro y efectivo.

Comprender estos aspectos es fundamental para optimizar la selección de pacientes y minimizar riesgos asociados al tratamiento.

- Los iSGLT2 no deben utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 debido al riesgo elevado de cetoacidosis.
- En pacientes con diabetes tipo 2 que hayan experimentado cetoacidosis previamente, ni en condiciones que puedan predisponer su aumento,



como el alcoholismo, el consumo habitual de drogas, insuficiencia pancreática o el tratamiento inicial en una enfermedad grave. Es importante estar atentos a la posibilidad de cetoacidosis incluso si los niveles de glucosa no son tan altos. (Simes & MacGregor, 2019)

- En 2015, la FDA de Estados Unidos emitió una advertencia sobre el riesgo de cetoacidosis diabética (CAD) en personas con diabetes tipo 2 tratadas con inhibidores SGLT2, añadiendo una alerta en las etiquetas de estos medicamentos. La EMA y la MHRA también respaldaron esta advertencia, aunque la EMA subrayó que los beneficios de estos fármacos siguen siendo mayores que los riesgos en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Los casos de CAD en pacientes tratados con iSGLT2 son poco frecuentes, pero los factores de riesgo incluyen una deficiencia relativa de insulina, reducción brusca en la dosis de insulina, mayor necesidad de insulina por enfermedad o cirugía, o condiciones que limitan la ingesta de alimentos o causan deshidratación severa. Además, el consumo excesivo de alcohol puede incrementar el riesgo de CAD en estos pacientes. Los síntomas típicos de la CAD incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal y dificultad para respirar, y en algunos casos, los niveles de glucosa pueden permanecer normales, lo que se denomina cetoacidosis euglucémica. Ante la presencia de estos síntomas, se recomienda realizar un chequeo de cetonas en sangre, incluso si la glucosa es casi normal. Si se confirma la CAD, la terapia con iSGLT2 debe interrumpirse de inmediato.
- La seguridad para usar los iSGLT2 en pacientes con insuficiencia renal varía según el medicamento a utilizar, para esto va a depender del límite inferior del filtrado glomerular de cada fármaco. Hay que tener presente que, en fases iniciales del tratamiento, va a presentar una disminución del filtrado glomerular que se va a ir mitigando con el tiempo.
- En ciertos pacientes, como aquellos con infecciones urinarias frecuentes o candidiasis genitourinaria recurrente, es necesario evaluar el riesgo y beneficio de utilizar iSGLT2, ya que estos fármacos pueden favorecer su aparición. Algunos estudios han reportado casos graves de infecciones del tracto genitourinario, como sepsis, pielonefritis y gangrena de



Fournier, e incluso se ha asociado su uso con un mayor riesgo de cáncer vesical.

En el contexto de esta investigación, se utilizó información del primer estudio basado en población realizado por Varshney et al. (2021), el cual analizó el riesgo de infecciones genitourinarias vinculado al uso de inhibidores de SGLT2 en adultos mayores, comparándolo con el empleo de agonistas de GLP1-RA, una clase de fármacos que no se relaciona con un incremento en el riesgo de este tipo de infecciones. Los resultados no evidenciaron una asociación significativa entre la aparición de infecciones genitourinarias tras el inicio de inhibidores SGLT2 en comparación con GLP1-RA, aunque cabe destacar que el estudio podría no haber contado con la potencia estadística necesaria para identificar diferencias menores. Dentro de los escasos casos de infecciones genitourinarias reportados después de comenzar iSGLT2, la mayoría correspondieron a infecciones fúngicas genitales, las cuales se resolvieron de manera efectiva con tratamientos convencionales sin requerir la suspensión del medicamento. Si bien no hay un acuerdo definitivo sobre el período durante el cual los pacientes presentan un mayor riesgo de infecciones genitourinarias después de iniciar iSGLT2, se optó por un seguimiento de 6 meses, fundamentado en datos que indican un aumento del riesgo en las etapas iniciales del tratamiento. Estos hallazgos respaldan la seguridad relativa del uso de SGLT2i en adultos mayores, al menos en términos del riesgo de GUI, aunque se sugiere profundizar en investigaciones futuras para corroborar estos resultados en poblaciones más extensas y variadas.

- Los estudios sobre el riesgo de fracturas óseas relacionado con los tratamientos con iSGLT2 muestran resultados variados. Los ensayos EMPA-REG y los estudios con dapagliflozina no han encontrado diferencias significativas en la densidad ósea ni en la tasa de fracturas en comparación con el placebo. Aunque el CANVAS indicó un ligero aumento en las fracturas (15,4 con canagliflozina frente a 11,9 con placebo por cada 1000 años-persona), estos resultados no fueron observados en el



grupo de seguimiento CANVAS-R. Las fracturas, cuando ocurren, suelen ser tempranas en el tratamiento y pueden estar asociadas con deshidratación y caídas debido a hipotensión. Además, en personas mayores tratadas con canagliflozina, se observaron reducciones en la densidad ósea de la cadera, pero no en las áreas donde se produjeron fracturas en el estudio. Esto podría estar relacionado con la pérdida de peso, aunque la fuerza ósea se mantuvo en general. Aunque esto no constituye una contraindicación absoluta, se recomienda monitorear la salud ósea de los pacientes de manera periódica.

- El uso de inhibidores SGLT2 en pacientes con diabetes tipo 2 ha sido relacionado con un pequeño aumento en el riesgo de amputaciones de extremidades inferiores (AEI), especialmente en personas con antecedentes de amputaciones o enfermedad arterial periférica. Aunque los estudios CANVAS y EMPA-REG mostraron tasas similares de incidencia de AEI en los grupos tratados, las diferencias en el diseño de los ensayos hacen difícil establecer conclusiones definitivas. Los datos observacionales, como los de la FDA, no han encontrado un aumento significativo en las amputaciones con el uso de canagliflozina, uno de los iSGLT2 más estudiados.

Los datos globales de farmacovigilancia muestran que los casos de amputaciones asociadas a iSGLT2 son raros, y un análisis de la OMS indicó pocos casos en relación con los tratamientos para reducir la glucosa. Sin embargo, se recomienda un seguimiento cuidadoso en pacientes de alto riesgo, como aquellos con úlceras en los pies o amputaciones previas, y se sugiere evitar el uso de iSGLT2 en estos casos para minimizar riesgos. (Garnica-Cuéllar et al., 2022)



CAPITULO 3: METODOLOGÍA



3.1 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente estudio es realizado a través de un enfoque de revisión sistemática, de tipo descriptiva y documental mediante el análisis de artículos científicos en relación a la pregunta de investigación planteada a través de la aplicación de metodología PRISMA.

3.2 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Criterios de inclusión: Se incluyeron los estudios que sean completos, gratuitos, de revisión e investigaciones originales, además de datos proporcionados por páginas oficiales. Todos los documentos publicados en un periodo comprendido entre el año 2018 y 2023, que sean en idiomas: español, inglés y portugués.

Criterios de exclusión: Se excluyeron todos los artículos que no se encuentren en una versión completa, tesis, monografías, cartas al editor, blogs, guías clínicas, resúmenes o actas de simposios y congresos. Además, todos los artículos y documentos que no se encuentren dentro del periodo 2018-2023, que se encuentren duplicados y que se hayan realizado en otras poblaciones o contextos que no formen parte del tema de estudio.

3.3 FUENTES DE INFORMACIÓN

Artículos científicos de estudios realizados en seres humanos provenientes de revistas indexadas en bases de datos nacionales e internacionales entre las que destacan Scielo, PubMed, Redalyc, Latindex, Dialnet y Elsevier, así como páginas de organizaciones gubernamentales relacionadas a salud.

3.4 ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA DE LA LITERATURA

Se implementó como herramientas el uso de los operadores booleanos “and” y “or”. Además, se utilizaron las palabras clave pico: Diabetes, insuficiencia cardiaca, manejo, SGLT2.



3.5 PROCESO DE SELECCIÓN Y RECUPERACION DE LOS ESTUDIOS QUE CUMPLEN LOS CRITERIOS

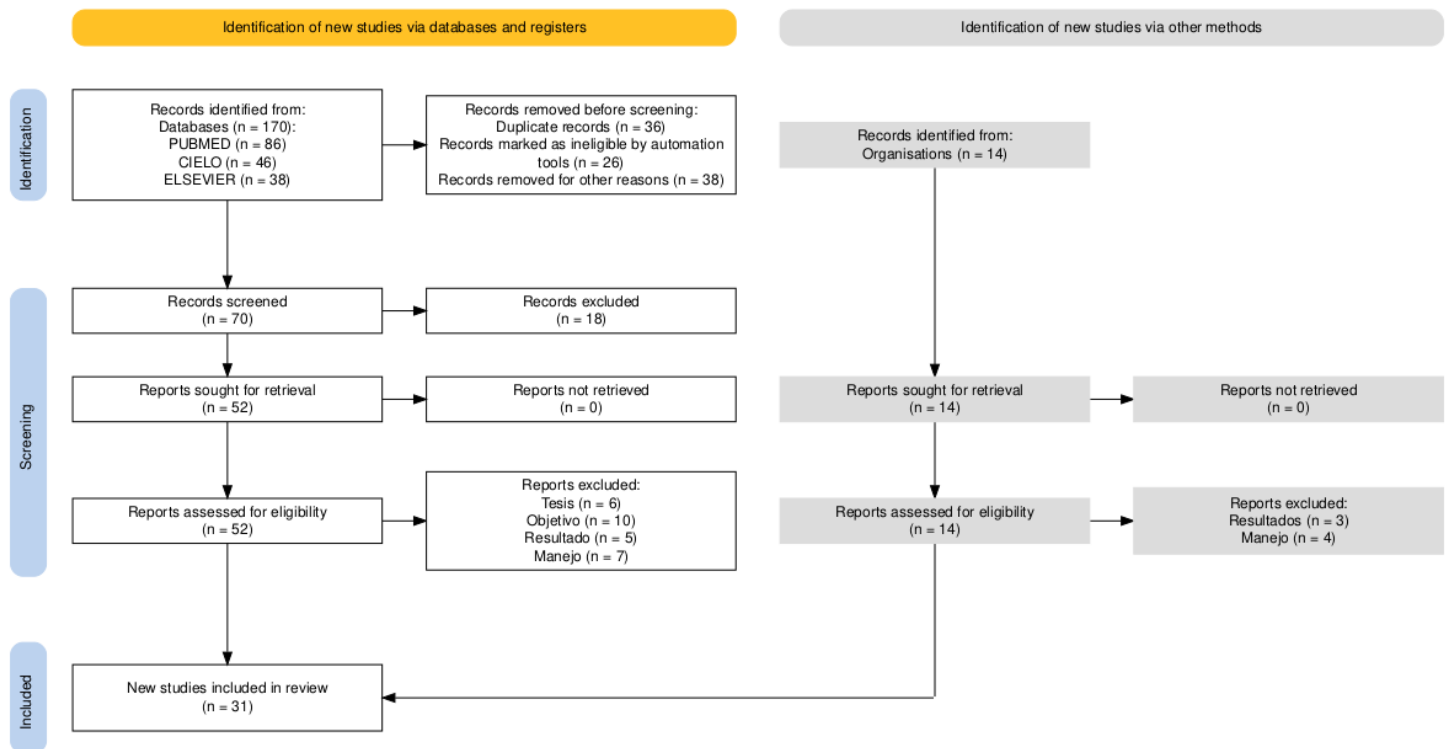
Para asegurar la selección de estudios de alta calidad, se utilizó la metodología PRISMA, que se orienta a optimizar la transparencia y reproducibilidad en la revisión de literatura. En la fase inicial, se revisaron cuidadosamente los títulos y resúmenes de los estudios disponibles en bases de datos académicas relevantes, como PubMed, Scopus y Google Scholar, empleando palabras clave relacionadas con los inhibidores SGLT2 y la insuficiencia cardíaca.

Los estudios que pasaron esta primera evaluación preliminar fueron sometidos a un análisis más profundo en el que se examinó el contenido completo de cada artículo. Durante esta fase, se evaluaron aspectos como los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos, la metodología utilizada, la calidad de los datos, y la relevancia de los resultados obtenidos. En este proceso, se garantizó que los estudios seleccionados se ajustaran a los objetivos de la investigación y que fueran consistentes con los estándares de calidad necesarios para asegurar la fiabilidad de los hallazgos.

El tutor de tesis desempeñó un papel crucial en la supervisión del proceso, proporcionando orientación y validación de las decisiones tomadas, asegurando la rigurosidad del proceso. Además, se implementó un sistema organizado para almacenar y tabular los principales datos extraídos de cada estudio, lo que permitió una posterior comparación de los resultados y una mejor visualización de las conclusiones clave. Este enfoque estructurado y meticuloso garantizó que solo los estudios más relevantes y de mayor calidad fueran incluidos en la revisión, contribuyendo a la robustez de la investigación.

Figura 1

Diagrama de flujo de la revisión sistemática



3.6 VALORACION CRÍTICA DE LA CALIDAD CIENTIFICA

El presente trabajo cumple de forma fidedigna con todas las normas y los principios universales de la bioética que son establecidas por las organizaciones internacionales, es decir que se garantiza la transparencia de toda la información utilizada en esta investigación y la propiedad intelectual de los autores mediante la correcta referenciación y citación a través de normas APA.

3.7 PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Luego del análisis de los artículos seleccionados, la presentación de los principales resultados obtenidos a partir de cada objetivo específico planteado se plasmó a través de tablas.



CAPITULO 4 DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS

4.1. RESULTADOS DE ESTUDIOS INDIVIDUALES

N °	Autores y año	Base científica	Revisión científica	Título	Hallazgos
1	OPS, 2021	Organización Panamericana de la Salud	Organización Panamericana de la Salud	La carga de la diabetes mellitus en la Region of the Americas	La diabetes mellitus, definida como una enfermedad metabólica caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre, se ha posicionado como una de las principales causas de mortalidad y discapacidad en la Región de las Américas. En las últimas tres décadas, la carga en salud derivada de esta condición ha experimentado un aumento drástico, atribuible en gran medida al incremento de la obesidad, la adopción de dietas poco saludables y la exposición a diversos factores de riesgo metabólicos, nutricionales y conductuales.
2	OPS, 2023	Organización Panamericana de la Salud	Organización Panamericana de la Salud	Perfiles de países – Carga	Según la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud, en las Américas conviven actualmente

				enfermedades Diabetes 2023	aproximadamente 62 millones de personas con diabetes, cifra que se proyecta aumente a 109 millones para el año 2040. Además, esta enfermedad es directamente responsable de 244,084 muertes anuales, evidenciando la creciente carga que representa para la salud pública en la región.
3	INEC, 2022	Instituto Nacional de Estadísticas y Censos	Instituto Nacional de Estadísticas y Censos	Registro estadístico de defunciones generales de 2021	En Ecuador, la diabetes mellitus se presenta como una patología de alta prevalencia y constituye la tercera causa de mortalidad a nivel nacional, con aproximadamente 5,564 muertes reportadas en 2021 según datos del INEC, lo que resalta su significativo impacto en la salud pública del país.
4	SAC, 2023	SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA	SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA	Consenso de Insuficiencia Cardíaca	La insuficiencia cardíaca, definida por la Sociedad Argentina de Cardiología como la presencia de signos o síntomas resultantes de una alteración estructural o funcional del corazón que reduce el gasto cardíaco, afecta a

					más de 64,3 millones de personas en todo el mundo. Esta condición se asocia con altos índices de hospitalizaciones y una considerable morbilidad.
5	Maldonado, J. (2018)	Portal Regional da BVS	Revista Médica Vozandes	Epidemiología de la insuficiencia cardíaca	Los estudios en América Latina revelan que la prevalencia se sitúa entre el 1% y el 2,7%, acompañada de una tasa de hospitalización del 31% y una mortalidad anual del 24,5%, lo que evidencia una significativa carga para la salud en la región.
6	Almero-Ballesteros, B., Tarraga-Marcos, L., Madrona-Marcos, F., Jm, R. A., & TárragaLópez, P. J. (2022)	SCIELO	Journal of Negative & No Positive Results	Diabetes e insuficiencia cardíaca. ¿Son los inhibidores del cotransportador de sodioglucosa tipo dos el futuro del tratamiento?	Existe una estrecha vinculación entre la insuficiencia cardíaca y la diabetes mellitus, ya que en los diabéticos la insuficiencia cardíaca es el segundo evento cardiovascular más frecuente y la principal causa de mortalidad (50%-80% de los casos) se debe a complicaciones cardiovasculares. Aunque la aterosclerosis coronaria es un factor tradicionalmente implicado, se ha observado

					que la hiperglicemia y la hiperinsulinemia pueden inducir directamente remodelación cardíaca y miocardiopatía diabética, mediante mecanismos como la formación de productos avanzados de glicosilación, fibrosis, inflamación, apoptosis y alteraciones metabólicas, lo que agrava la disfunción ventricular y propicia la progresión hacia arritmias, falla del bombeo y muerte.
7	Saldarriaga, C., Navas, V., & Morales, C. (2020)	ELSEVIER	Revista Colombiana de Cardiología	De la diabetes a la insuficiencia cardíaca ¿Existe la miocardiopatía diabética?	El tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes diabéticos sigue un enfoque similar al de los no diabéticos, empleando una estrategia escalonada que incluye IECAs, diuréticos, bloqueadores beta, espironolactona y AR II según las necesidades del paciente.
8	González-Robledo, G., Jaramillo, M. J.,	ELSEVIER	Revista Colombiana de Cardiología	Diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca y	Las personas con diabetes tienen un riesgo 2 a 4 veces mayor de insuficiencia cardíaca, y un aumento del 1% en la HbA1c eleva este

	& Comín-Colet, J. (2019)			enfermedad renal crónica	riesgo entre un 8% y 36%, destacando la importancia del control glucémico.
9	Packer, M. (2021)	PUBMED	Oxford Academic	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	Los inhibidores SGLT2, además de su efecto hipoglucemiante, inducen un estado hipocalórico que activa HIF y SIRT1, mejorando la función mitocondrial, la autofagia y la renovación celular. Esto genera un efecto cardioprotector independiente de su acción natriurética y nefroprotectora.

10	Gilberto Amed Castillo y Enrique Morales-Villegas	ELSEVIER	Revista Colombiana de Cardiología	Tratamiento de la diabetes en el paciente con insuficiencia cardiaca: Más allá de la hemoglobina glicosilada	Aunque la IC y la diabetes tipo 2 se consideran patologías independientes en las guías clínicas, se ha demostrado que la prevalencia de IC en diabéticos es hasta cuatro veces mayor que en la población general, aumentando aún más en mayores de 60 años.
11	Petrie, M., Verma, S., Docherty, K., Inzucchi, S., Anand, I., Belohlávek, J., . . . Ge, J. (2020)	PUBMED	JAMA Network	Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes	El uso de inhibidores SGLT2 reduce significativamente el riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular, independientemente de la presencia de diabetes.
12	Leonardo Miguel Villalba (2022)	SCIELO	Médicas UIS	Diabetes mellitus: los orígenes de un	La diabetes mellitus es una enfermedad caracterizada por hiperglucemia crónica debido a alteraciones en el metabolismo de

				no tan dulce término	lípidos, proteínas y carbohidratos, afectando la secreción y sensibilidad a la insulina.
13	Sameer, A., Banday, M., & Nissar, S. (2020)	PUBMED	Avicenna Journal of Medicine	Pathophysiology of diabetes: An overview	La diabetes mellitus implica alteraciones en la regulación de la glucosa. En la tipo 1, la destrucción autoinmune de las células beta causa deficiencia absoluta de insulina, mientras que en la tipo 2, la resistencia a la insulina reduce su efectividad.
14	ADA. (2023)	American Diabetes Association	American Diabetes Association	Standars of Care in Diabetes -2023. The Journal of Clinical and Applied Research and Education Diabetes Care	Los criterios diagnósticos de la ADA incluyen HbA1c, FPG y pruebas de tolerancia a la glucosa. Una glucemia ≥ 200 mg/dL al azar indica diabetes, mientras que valores de 100-125 mg/dL en ayuno sugieren prediabetes y ≥ 126 mg/dL confirman diabetes. En pacientes con insuficiencia cardíaca, tanto con fracción de eyección reducida (IC-FEr) como preservada (IC-FEp), los inhibidores de SGLT2 han demostrado beneficios importantes. En IC-FEr, estudios como DAPA-

					HF y EMPEROR-Reduced mostraron mejoras rápidas en la reducción de hospitalizaciones y muerte cardiovascular. En IC-FEP, el estudio EMPEROR-Preserved evidenció una reducción significativa en hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, especialmente en fracciones de eyección entre 50-60%. Las guías actuales recomiendan estos medicamentos en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, independientemente de su diabetes.
15	Rebollar, J. C. O. (2022)	ELSEVIER	ELSEVIER	Nuevos enfoques en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: un cambio en la estrategia terapéutica	La insuficiencia cardíaca se define como la incapacidad del corazón para satisfacer las necesidades metabólicas del cuerpo. Fisiopatológicamente, las alteraciones en los miocitos, como las miocardiopatías o enfermedades coronarias, afectan la contracción cardíaca y provocan cambios en la precarga, poscarga y dificultad en el vaciado

					ventricular izquierdo, resultando en dilatación ventricular y disminución del gasto cardíaco.
16	YancyC, Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, B., Casey, J., Colvin, M., & Wilkoff, B. (2021)	SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGIA	SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGIA	Actualización centrada de 2021 de ACC/AHA/HFSA de la vía de decisión por consenso de expertos del ACC de 2017 sobre el tratamiento de la insuficiencia cardíaca	El diagnóstico de insuficiencia cardíaca se realiza mediante evaluación clínica, incluyendo la medición de la fracción de eyección (FEVI), ecocardiografía y biomarcadores como BNP y NT-proBNP. La clasificación de la insuficiencia cardíaca, según la ACC y AHA, se divide en etapas (A, B, C, D) y clases (I-IV) basadas en la gravedad de los síntomas y la limitación de la actividad física.
17	Cosentino, F., Grant, P., Aboyans, V., Bailey, C., Ceriello, A.,	PUBMED	OXFORD Academic	2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular	El tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca en pacientes diabéticos incluye IECA, ARA II, betabloqueantes y ARNi, que reducen la carga cardíaca y mejoran la función. Además, el control de la hipertensión es clave,

	Delgado, V., & Tasquiken, M. (2020)			diseases developed in collaboration with the EASD	utilizando diuréticos y bloqueadores de los canales de calcio con precaución para evitar empeorar el control glucémico.
18	Wilding, J., Fernando, K., Milne, N., Evans, M., Ali, A., Bain, S., Hicks, D., James, J., Newland-Jones, P., Patel, D., & Viljoen, A. (2018)	PUBMED	Springer Nature Link	SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Management: Key Evidence and Implications for Clinical Practice	Los inhibidores SGLT2 bloquean la proteína SGLT2 en los riñones, lo que promueve la excreción de glucosa en la orina, reduciendo así los niveles de glucosa sanguínea. Además de sus efectos hipoglucemiantes, tienen beneficios significativos sobre el sistema cardiovascular y renal, como la reducción del riesgo de insuficiencia cardíaca y la protección renal. Son especialmente útiles en pacientes con diabetes tipo 2 que presentan enfermedades cardiovasculares concomitantes, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica. Los inhibidores de SGLT2 se utilizan principalmente cuando otros tratamientos no logran controlar la glucosa,

					siendo indicados como terapia de tercera línea en pacientes que no alcanzan sus objetivos glucémicos con medicamentos orales o combinados. Además, son recomendados en aquellos con enfermedad cardiovascular avanzada, insuficiencia cardíaca o tasa de filtrado glomerular reducida, mejorando no solo el control glucémico, sino también la función renal y reduciendo los riesgos cardiovasculares.
19	Ibáñez, J., Carlos G.Santos-Gallego, & n, J.´. (2022)	ELSEVIER	Revista Española de Cardiología	Los iSGLT2 en la insuficiencia cardíaca. ¿Sus beneficios pueden extenderse a todo el espectro de la fracción de eyección?	El cotransportador SGLT2 es clave en la reabsorción de glucosa en los túbulos renales, facilitando el transporte de glucosa desde los túbulos hacia los capilares peritubulares. Localizado en el túbulo proximal, SGLT2 representa el 90% de la reabsorción de glucosa en los riñones, utilizando el gradiente de sodio para impulsar este proceso de transporte activo secundario. Este mecanismo

					lo convierte en un objetivo importante en el tratamiento de la diabetes.
20	Rodríguez, J. H., Domínguez, Y. A., & Espinal, O. M. (2020)	SCIELO	Revista Cubana de Endocrinología	Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el tratamiento de la diabetes mellitus	Los riñones juegan un papel crucial en la homeostasis de la glucosa, a través de la reabsorción renal y la gluconeogénesis, que producen y metabolizan glucosa. En la diabetes tipo 2 (DM2), la reabsorción renal de glucosa aumenta, contribuyendo a la hiperglucemia. Los inhibidores SGLT2 reducen esta reabsorción, promoviendo la glucosuria desde niveles de glucemia de 60-80 mg/dL y aumentando la excreción de glucosa en aproximadamente 60-80 gramos diarios, lo que ayuda a controlar los niveles de glucosa en sangre.
21	Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T.,	PUBMED	The New England Journal of Medicine	Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes	Los inhibidores de SGLT2, como la canagliflozina, actúan reduciendo el volumen plasmático y mejorando la función cardíaca sin activar el sistema nervioso simpático. Estos

	Cahn, A., Silverman, M. G., Zelniker, T. A., Kuder, J. F., Murphy, S. A., Bhatt, D. L., Leiter, L. A., McGuire, D. K., Wilding, J. P., Ruff, C. T., Gause-Nilsson, I. A., Fredriksson, M., Johansson, P. A., Langkilde, A., & Sabatine, M. S. (2018).				fármacos inhiben el intercambiador Na ⁺ /H ⁺ , mejorando la concentración de calcio en las mitocondrias y protegiendo al corazón de arritmias y deterioro. La canaglifozina, administrada en dosis de 100-300 mg/día, reduce en un 22% el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular, especialmente en pacientes con filtrado glomerular adecuado.
22	Miñana, G., De la Espriella, R., Palau, P.,	ELSEVIER	Revista Española de Cardiología	La reducción temprana del filtrado glomerular	Los inhibidores de SGLT2 tienen varios efectos positivos en la salud cardiovascular y renal. Reducen la presión arterial al favorecer

	Amiguet, M., Seller, J., Pinilla, J. M. G., Núñez, E., Górriz, J. L., Valle, A., Sanchis, J., Bayés-Genís, A., & Núñez, J. (2023)			se asocia con aumento de la hemoglobina tras el inicio de dapagliflozina en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida	la diuresis y mejorar la función endotelial. Mejoran el metabolismo miocárdico al optimizar el uso de cuerpos cetónicos en el corazón. También tienen efectos renoprotectores al disminuir la hiperfiltración glomerular, reducen la microalbuminuria y mejoran el hematocrito. Además, disminuyen la hipoxia renal y reducen la inflamación celular, lo que mejora la función general y reduce eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos.
23	Sandoval, A. F., & Vallejo, C. A. (2019)	ELSEVIER	Revista Colombiana de Cardiología	Mecanismos de acción de los inhibidores de cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 —SGLT2—: Más allá del	Los inhibidores de SGLT2 provocan una mayor concentración de glucosa en el filtrado glomerular, lo que activa el transportador GLUT9 y aumenta la absorción de glucosa en intercambio con ácido úrico. Esto resulta en una disminución del 10 al 15% en los niveles de ácido úrico en sangre, lo cual está asociado con un menor riesgo de enfermedades

				control de la glicemia	cardíacas en los pacientes tratados con estos medicamentos.
24	Lupsa, B. C., & Inzucchi, S. E. (2018)	PUBMED	Springer Nature Link	Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits	La pérdida de peso inducida por los inhibidores de SGLT2 se debe a la glucosuria, que genera una pérdida de energía. En un meta-estudio, los pacientes tratados con canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina experimentaron una reducción de peso promedio de 2.66 kg, 1.81 kg y 1.80 kg, respectivamente, en comparación con el placebo. Este efecto parece mantenerse a largo plazo, aunque la cantidad de peso perdido puede variar según el fármaco y la dosis.
25	Butler, J., Packer, M., Filippatos, G., Ferreira, J. P., Zeller, C.,	PUBMED	OXFORD Academic	Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left	Empagliflozina, administrada en dosis de 10-25 mg diarios, provoca la excreción de hasta 78 gramos de glucosa al día. En el estudio EMPA-REG, se observó una reducción del 14% en eventos cardiovasculares adversos y

	Schnee, J., Brueckmann, M., Pocock, S. J., Zannad, F., & Anker, S. D. (2021)			ventricular ejection fraction	una disminución del 34% en muertes cardiovasculares o hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Además, en el análisis EMPEROR, empagliflozina redujo las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en un 25-30%, excepto en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\geq 65\%$, donde el beneficio fue menor.
26	Kluger, A. Y., Tecson, K. M., Barbin, C. M., Lee, A. Y., Lerma, E. V., Rosol, Z. P., Rangaswami, J., Lepor, N. E., Cobble, M. E., & McCullough, P. A. (2018)	PUBMED	IMR PRESS	Cardiorenal Outcomes in the CANVAS, DECLARE-TIMI 58, and EMPA- REG OUTCOME Trials: A Systematic Review	Dapagliflozina, administrada en dosis de 10 mg diarios, induce la excreción de 70 gramos de glucosa al día. Está indicada en pacientes con filtrado glomerular estimado ≥ 60 mL/min/1.73 m ² y contraindicada en aquellos con < 30 mL/min/1.73 m ² . En el estudio DECLARE, redujo el riesgo relativo de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular en un 17%, con un descenso del 27% en el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca.

27	Jhund, P. S., Kondo, T., Butt, J. H., Docherty, K. F., Claggett, B. L., Desai, A. S., Vaduganathan, M., Gasparyan, S. B., Bengtsson, O., Lindholm, D., Petersson, M., Langkilde, A. M., De Boer, R. A., DeMets, D., Hernandez, A. F., Inzucchi, S. E., Kosiborod, M. N., Køber, L., Lam, C. S. P., . . .	PUBMED	Nature Medicine	Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER	El estudio DAPA-HF mostró que la dapagliflozina redujo significativamente el riesgo de agravamiento de la insuficiencia cardíaca y de muerte por causas cardiovasculares en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida, independientemente de si tenían diabetes. También demostró una disminución del 30% en el riesgo relativo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y un 18% en la mortalidad cardiovascular.
----	--	--------	-----------------	--	--

	McMurray, J. J. V. (2022)				
28	Cannon, C. P., Pratley, R., Dagogo-Jack, S., Mancuso, J., Huyck, S., Masiukiewicz, U., Charbonnel, B., Frederich, R., Gallo, S., Cosentino, F., Shih, W. J., Gantz, I., Terra, S. G., Cherney, D. Z., & McGuire, D. K. (2020)	PUBMED	The New England Journal of Medicine	Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes	El estudio VERTIS sobre Ertugliflozina, administrada en dosis de 5 mg a 15 mg, mostró que no hubo diferencias significativas en comparación con el placebo en el tratamiento de la diabetes mellitus ni en la mejora de complicaciones cardiovasculares, a diferencia de otros estudios como EMPA-REG y CANVAS. Sin embargo, se observó una reducción en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, un efecto similar al encontrado en otros inhibidores de SGLT2.

29	Simes, B. C., & MacGregor, G. G. (2019)	PUBMED	Taylor & Francis Group	Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Clinician's Guide	Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) no deben usarse en pacientes con diabetes tipo 1 debido al riesgo elevado de cetoacidosis, ni en pacientes con antecedentes de cetoacidosis o condiciones predisponentes como alcoholismo, consumo de drogas o insuficiencia pancreática. Aunque pueden ser beneficiosos, es importante monitorear la posibilidad de cetoacidosis, incluso cuando los niveles de glucosa no sean tan altos. Estos medicamentos deben ser administrados con cautela, especialmente en situaciones que puedan desencadenar complicaciones graves.
30	Varshney, N., Billups, S. J., Saseen, J. J., & Fixen, C. W. (2021).	PUBMED	SAGE JOURNALS	Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and risk for genitourinary infections in older	Los inhibidores de SGLT2 pueden aumentar el riesgo de infecciones urinarias, incluyendo candidiasis genitourinaria recurrente y, en algunos casos graves, sepsis, pielonefritis o gangrena de Fournier. Un estudio de Varshney

				adults with type 2 diabetes	et al. (2021) no encontró una relación significativa entre el uso de iSGLT2 y el incremento de infecciones urinarias en adultos mayores en comparación con los agonistas de GLP1-RA. Sin embargo, algunos casos reportados fueron infecciones fúngicas genitales, tratables sin suspender el medicamento. Se recomienda seguimiento durante los primeros seis meses de tratamiento.
31	Garnica-Cuéllar, J. C., Lavallo-González, F. J., Magaña-Serrano, J. A., Almeda-Valdés, P., Cetina-Canto, J. A., Chávez-Iñiguez, J.,	SCIELO	Gaceta Médica de México	Documento de consenso sobre el uso de los iSGLT2 en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2	Los estudios sobre el riesgo de fracturas con iSGLT2 no muestran resultados concluyentes. Aunque algunos estudios como CANVAS indican un leve aumento en las fracturas, no se observó en otros estudios. Las fracturas suelen estar asociadas con deshidratación y caídas. También se ha relacionado el uso de iSGLT2 con un pequeño aumento en las amputaciones de extremidades inferiores,



Garza-García, C. A., González-Chávez, A., G, G. G., Medina-Chávez, J. H., Pimentel-Morales, G., & Sánchez-Pedraza, V. (2022)				especialmente en pacientes con antecedentes de problemas arteriales. Se recomienda monitoreo y precaución en pacientes con alto riesgo de fracturas o amputaciones.
--	--	--	--	---



4.2 REPORTAR SESGOS

En este proyecto de revisión sistemática sobre el uso de inhibidores de SGLT-2 en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia cardíaca, se deben considerar varios sesgos que podrían influir en los resultados debido a la naturaleza de los artículos seleccionados.

Primero, el sesgo de publicación puede ser un problema, ya que los estudios con resultados positivos o significativos tienden a ser más publicados que aquellos con resultados negativos o nulos. Esto podría llevar a una sobreestimación de la efectividad de los inhibidores de SGLT-2. También está el sesgo de selección, ya que, si solo se seleccionan artículos de bases de datos gratuitas y de acceso abierto, puede que se excluyan estudios relevantes publicados en revistas de pago o en otras bases de datos que no son de acceso libre, limitando la representatividad de los resultados.

El sesgo de reporte de resultados puede surgir si los estudios no publican todos sus resultados, en particular aquellos que no apoyan la eficacia o seguridad de los fármacos, lo cual podría afectar nuestra evaluación de los inhibidores de SGLT-2. También debo considerar el sesgo de tiempo, ya que, si solo se incluyen artículos recientes, podríamos perder información histórica relevante que ayude a comprender los efectos a largo plazo del tratamiento. Finalmente, el sesgo de financiación puede influir, ya que algunos de los artículos disponibles pueden estar financiados por la industria farmacéutica, lo que podría sesgar los resultados a favor de los inhibidores de SGLT-2. Para minimizar estos sesgos, se utilizaron estrategias de búsqueda lo más amplia posible dentro de las fuentes gratuitas, ser transparente sobre los criterios de selección y asegurarse de realizar una evaluación crítica de la calidad de cada estudio incluido.

4.3. DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS SEGÚN LOS OBJETIVOS



- **4.3.1 Resultados del Objetivo Específico 1:** Explicar el mecanismo de los iSGLT2 en los pacientes diabéticos diagnosticados de insuficiencia cardíaca.

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) son una clase de fármacos que han demostrado efectos beneficiosos tanto en el control glucémico como en la mejora de la función cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia cardíaca. Su principal mecanismo de acción se basa en la inhibición selectiva de la proteína SGLT2 en el riñón, lo que impide la reabsorción de glucosa filtrada en los túbulos proximales renales, favoreciendo su excreción en la orina. Este proceso ayuda a reducir los niveles de glucosa en sangre de manera independiente de la insulina, evitando así el riesgo de hipoglucemia, una complicación común asociada con otros fármacos antidiabéticos como las sulfonilureas o la insulina misma. Este mecanismo hace que los iSGLT2 sean particularmente beneficiosos en pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca, quienes a menudo experimentan un manejo complejo de su glucosa. (Ibáñez et al., 2022)

Además de su efecto sobre la glucosa, los iSGLT2 han demostrado tener un impacto cardioprotector significativo, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF). Su acción no solo mejora el control glucémico, sino que también favorece la excreción de sodio y agua, lo que contribuye a la reducción del volumen circulante y la mejora del rendimiento cardiovascular. Esta reducción en la sobrecarga de volumen es crucial para disminuir la presión de llenado ventricular, lo que a su vez reduce la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y el sistema nervioso simpático, dos mecanismos que suelen exacerbar la insuficiencia cardíaca. (Almero-Ballesteros et al., 2022)

Un aspecto clave de la cardioprotección que ofrecen los iSGLT2 es su capacidad para promover la utilización de cuerpos cetónicos como fuente energética alternativa, lo que mejora la eficiencia miocárdica en un contexto de insuficiencia cardíaca. Este cambio en el metabolismo energético es especialmente relevante, ya que, en condiciones de insuficiencia cardíaca, el miocardio se encuentra con



un bajo rendimiento en la utilización de glucosa, lo que aumenta el estrés oxidativo y reduce la eficiencia del bombeo. Los iSGLT2, al fomentar la cetogénesis, ayudan a aumentar la disponibilidad de cuerpos cetónicos, que son más eficientes en la producción de energía mitocondrial y menos propensos a generar especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que protege al miocardio de los daños asociados con el estrés oxidativo. (S.D. Wiviott, 2018)

Además, los iSGLT2 tienen efectos renoprotectores que son relevantes en el contexto de insuficiencia cardíaca. La inhibición de la reabsorción renal de glucosa y sodio reduce la presión intra-glomerular y mejora la función renal, lo cual es crucial, ya que la insuficiencia renal y la insuficiencia cardíaca a menudo coexisten y se retroalimentan. Estos efectos combinados sobre el sistema cardiovascular y renal contribuyen a una mejoría global en la calidad de vida y en los eventos adversos relacionados con la insuficiencia cardíaca, como las hospitalizaciones y la mortalidad. Los estudios más recientes, como los ensayos EMPEROR-Reduced y DAPA-HF, han demostrado que los iSGLT2 reducen de manera significativa las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y mejoran la supervivencia en pacientes con HFrEF. (Miñana et al., 2023)c

En cuanto a la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF), aunque los beneficios de los iSGLT2 en este grupo de pacientes son más limitados, los resultados del ensayo EMPEROR-Preserved sugieren que estos fármacos pueden reducir las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en pacientes con HFpEF. Sin embargo, la evidencia sobre su impacto en la mortalidad en esta población aún es insuficiente, y se esperan más estudios para confirmar estos beneficios.

Los iSGLT2 también juegan un papel importante en la remodelación miocárdica, reduciendo la fibrosis y la hipertrofia ventricular, dos procesos patológicos fundamentales en la progresión de la insuficiencia cardíaca. Estos efectos son posibles gracias a la reducción de la activación del RAAS y la disminución de la sobrecarga de volumen, lo que limita la apoptosis celular, la fibrosis y el deterioro estructural del miocardio. La inhibición de la SGLT2 también modula la función del intercambiador de Na^+/H^+ (NHE), lo que mejora la homeostasis de calcio



intracelular y reduce el riesgo de arritmias, otro componente crítico en la insuficiencia cardíaca. (Almero-Ballesteros et al., 2022)

- **4.3.2 Resultados del Objetivo Específico 2:** Identificar los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 comercializados, revisando los principales estudios clínicos que han evaluado su seguridad cardiovascular.

En esta revisión sistemática se analizaron los principales estudios clínicos que han evaluado la seguridad cardiovascular de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT2) actualmente comercializados: empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina y ertugliflozina. La evidencia revisada ha permitido evaluar su impacto en la reducción de eventos cardiovasculares mayores (MACE), hospitalización por insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular en poblaciones con diabetes mellitus tipo 2 y/o insuficiencia cardíaca.

- Empagliflozina

La empagliflozina ha sido ampliamente estudiada en ensayos clínicos que incluyen pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida, así como en aquellos con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF) y preservada (HFpEF).

EMPA-REG OUTCOME (2015) demostró que el tratamiento con empagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular redujo en un 14% los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE), en un 38% la mortalidad cardiovascular, y en un 35% la hospitalización por insuficiencia cardíaca, en comparación con placebo.

En los estudios EMPEROR-Reduced (2020) y EMPEROR-Preserved (2021), empagliflozina redujo significativamente el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con HFrEF e HFpEF, siendo el beneficio más pronunciado en aquellos con fracción de eyección intermedia, mientras que en pacientes con fracción de eyección $\geq 65\%$ el impacto fue menor.



Estos hallazgos respaldan el uso de empagliflozina como una estrategia terapéutica eficaz en la insuficiencia cardíaca, con o sin diabetes mellitus tipo 2. (Javed Butler, 2021)

- Dapagliflozina

Los estudios de dapagliflozina han evidenciado su eficacia en la reducción de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular en diferentes poblaciones.

En el ensayo DECLARE-TIMI 58 (2019), dapagliflozina redujo en un 27% el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes tipo 2, aunque no se alcanzó una reducción estadísticamente significativa en MACE. (Kluger, et al., 2018)

El estudio DAPA-HF (2019) confirmó que dapagliflozina redujo el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en un 26%, independientemente de la presencia de diabetes mellitus. Además, mostró una reducción específica del 30% en hospitalización por insuficiencia cardíaca y del 18% en mortalidad cardiovascular.

Estos datos posicionan a dapagliflozina como un tratamiento eficaz en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF), sin importar la presencia de diabetes. (Jhund, et al., 2022)

- Canagliflozina

Canagliflozina ha sido evaluada en estudios clínicos dirigidos a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular.

En el estudio CANVAS (2017), se observó una reducción del 14% en eventos cardiovasculares mayores (MACE) y del 33% en hospitalización por insuficiencia cardíaca. Sin embargo, se reportó un aumento en el riesgo de amputaciones en pacientes con enfermedad vascular periférica.



Estos hallazgos sugieren que, si bien canagliflozina ofrece beneficios cardiovasculares comparables a otros ISGLT2, su uso debe ser considerado con precaución en pacientes con riesgo de amputaciones. (S.D. Wiviott, 2018)

- Ertugliflozina

El estudio VERTIS-CV (2020) evaluó la seguridad cardiovascular de ertugliflozina en pacientes con diabetes tipo 2 y alto riesgo cardiovascular.

No se encontró una reducción estadísticamente significativa en MACE en comparación con placebo.

Sin embargo, al igual que otros ISGLT2, se observó una reducción en la tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca, aunque de menor magnitud en comparación con empagliflozina y dapagliflozina.

Estos resultados indican que ertugliflozina no ha demostrado beneficios cardiovasculares tan marcados como otros ISGLT2, aunque mantiene un efecto positivo en la reducción de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. (C.P. Cannon, 2020)

- **4.3.3 Resultados del Objetivo Específico 3:** Evaluar los beneficios y efectos adversos de los ISGLT2 en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes tipo 2.

El uso de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) ha mostrado beneficios terapéuticos significativos en el manejo de pacientes con insuficiencia cardíaca y diabetes tipo 2. Estos fármacos han demostrado un impacto positivo en el control glucémico, la reducción de la presión arterial, la mejora de la función renal y la optimización de la función miocárdica. Además, su efecto hipotensor, a través de la diuresis y natriuresis inducidas, ha resultado en una disminución moderada de la presión arterial sistólica (3-5 mm Hg) y diastólica (1-2 mm Hg), lo que contribuye a una mejora en la función endotelial y a la disminución de eventos aterotrombóticos. En cuanto a la función miocárdica, los iSGLT2 optimizan el metabolismo celular en el músculo cardíaco, promoviendo la utilización de cuerpos cetónicos para la producción de ATP, lo



que incrementa la eficiencia energética del corazón y mejora su desempeño. En el ámbito renal, estos fármacos actúan en el túbulo proximal, disminuyendo la presión intraglomerular y reduciendo la hiperfiltración glomerular, lo que tiene efectos renoprotectores a largo plazo, cruciales para los pacientes diabéticos. Además, los iSGLT2 inducen una pérdida de peso moderada y la reducción de la masa grasa, lo que mejora la sobrecarga metabólica y optimiza la función cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca. El aumento del hematocrito observado con su uso, favorece la oxigenación tisular y la perfusión renal, lo que beneficia tanto la función renal como cardíaca. (Miñana et al., 2023)

Sin embargo, el uso de iSGLT2 no está exento de efectos adversos. Aunque la cetoacidosis diabética (CAD) es un riesgo bajo, este fenómeno puede ocurrir incluso en pacientes con niveles normales de glucosa y en condiciones de deshidratación o infecciones graves. Los síntomas típicos de CAD incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal y dificultad para respirar, y el diagnóstico precoz y la interrupción del tratamiento son esenciales para evitar complicaciones graves, (Simes & MacGregor, 2019). Además, los pacientes tratados con iSGLT2 pueden experimentar infecciones del tracto genitourinario, como candidiasis y pielonefritis, aunque estos efectos son generalmente leves y tratables. En algunos casos, se han reportado infecciones graves, como gangrena de Fournier, lo que exige monitoreo en pacientes con antecedentes de infecciones urinarias recurrentes, Varshney et al. (2021). El uso de iSGLT2 también ha sido asociado con un riesgo potencialmente mayor de fracturas óseas, especialmente en los primeros meses de tratamiento, aunque los resultados de los estudios varían según el fármaco utilizado. Se sugiere un seguimiento regular de la salud ósea en pacientes con riesgo. Por último, aunque la relación entre los iSGLT2 y las amputaciones de extremidades inferiores es pequeña, se recomienda tener precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad arterial periférica o úlceras, y realizar un seguimiento estrecho en estos casos. (Garnica-Cuéllar et al., 2022)



- **4.3.4 Resultado Global del proyecto según el Objetivo General:**

Analizar el uso de inhibidores SGLT2 en el manejo de pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca.

El uso de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) en pacientes con diabetes tipo 2 y concomitante insuficiencia cardíaca (IC) ha emergido como una estrategia terapéutica clave en la medicina cardiovascular y metabólica. Estos fármacos, inicialmente desarrollados para el control de la glucosa en sangre en la diabetes, han demostrado una eficacia significativa en la reducción de eventos cardiovasculares y renales, mejorando así los resultados clínicos en esta población de alto riesgo. No obstante, su uso requiere un enfoque cuidadoso en la selección de pacientes, dosificación y manejo de efectos adversos.

Numerosos estudios han evaluado la eficacia de los iSGLT2 en pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca. Investigaciones clave como DAPA-HF y EMPEROR-Reduced han proporcionado evidencia robusta de que estos fármacos no solo mejoran el control glucémico, sino que también reducen de manera significativa las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y la mortalidad cardiovascular. Este último hallazgo es especialmente relevante en pacientes con insuficiencia cardíaca, que se encuentran en un riesgo elevado de complicaciones mortales. Los iSGLT2 ejercen efectos beneficiosos sobre la función cardíaca al reducir la sobrecarga de líquidos, mejorar la función renal y disminuir la presión arterial, factores que contribuyen a la estabilidad clínica y la mejoría de la calidad de vida de los pacientes.

Además de su impacto cardiovascular, los iSGLT2 también han demostrado tener efectos renoprotectores, lo que los convierte en una herramienta terapéutica valiosa en pacientes con diabetes tipo 2 que presentan insuficiencia renal, una comorbilidad común en este contexto. En este sentido, el uso de estos medicamentos ha mostrado la capacidad de reducir la progresión de la insuficiencia renal, un resultado crucial en el manejo de los pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca, dado que la diabetes y la insuficiencia cardíaca están estrechamente vinculadas a la enfermedad renal crónica.



El uso de inhibidores SGLT2 en pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca debe realizarse con una evaluación cuidadosa de los factores clínicos individuales. En primer lugar, es fundamental evaluar la función renal del paciente antes de iniciar el tratamiento, ya que los iSGLT2 deben evitarse en pacientes con insuficiencia renal avanzada (filtrado glomerular <30 ml/min/1.73 m²), ya que en estos casos su eficacia es limitada. No obstante, en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, el tratamiento con iSGLT2 es generalmente seguro, siempre que se mantenga un monitoreo constante de los parámetros renales. En estos casos, los pacientes pueden experimentar una disminución inicial en la tasa de filtrado glomerular, fenómeno que, según estudios, suele estabilizarse con el tiempo.

Otro aspecto crucial es la dosis inicial de los iSGLT2. A pesar de que los estudios no han establecido una diferencia significativa entre las diferentes dosis disponibles de los inhibidores SGLT2, es recomendable iniciar con la dosis estándar, ajustándola según la respuesta clínica del paciente. Durante los primeros meses de tratamiento, es imperativo monitorear la función renal, la presión arterial y los signos de deshidratación o desequilibrios electrolíticos. Los pacientes con insuficiencia cardíaca y diabetes deben ser monitoreados rigurosamente para prevenir efectos adversos como la hipotensión, que puede ser exacerbada por el uso de iSGLT2.

A pesar de los múltiples beneficios de los inhibidores SGLT2, su uso no está exento de riesgos. Los efectos adversos asociados con estos medicamentos son generalmente manejables, pero requieren un enfoque cuidadoso en el tratamiento.



CAPITULO 5. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS



Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) han emergido como una opción terapéutica valiosa en el tratamiento de pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca (IC). Los resultados de este estudio confirman los beneficios cardiovasculares y renales de los iSGLT2, reflejando una mejora significativa en la calidad de vida y reduciendo las hospitalizaciones y la mortalidad cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca y diabetes tipo 2. Esto se debe principalmente a sus mecanismos de acción, que incluyen la reducción de la sobrecarga de volumen y la mejora del metabolismo energético miocárdico, factores cruciales en el manejo de la IC. (Miñana et al., 2023)

El impacto de los iSGLT2 en el control glucémico y la reducción de la presión arterial se evidencia en estudios clave como los ensayos EMPEROR-Reduced y DAPA-HF, que muestran que los iSGLT2 no solo reducen los eventos adversos cardiovasculares, sino que también mejoran la función renal, algo esencial en pacientes con diabetes, dada la alta comorbilidad de insuficiencia renal y cardíaca. Estos fármacos, al inhibir la reabsorción de glucosa y sodio en los riñones, también poseen un efecto diurético que ayuda a disminuir la presión intra-glomerular y proteger la función renal, lo que contribuye al manejo integral de la insuficiencia cardíaca y la diabetes. (Javed Butler, 2021)

Sin embargo, la eficacia de los iSGLT2 no está exenta de riesgos. Los efectos adversos, aunque generalmente manejables, requieren un monitoreo constante. La cetoacidosis diabética (CAD) es un fenómeno raro pero grave que puede ocurrir en pacientes tratados con iSGLT2, incluso en ausencia de hiperglucemia. Este riesgo, junto con las infecciones del tracto urinario y los posibles efectos en la salud ósea, subraya la necesidad de una vigilancia estrecha, especialmente en pacientes con antecedentes de infecciones urinarias o enfermedades vasculares periféricas. Varshney et al. (2021)

En cuanto a la comparación entre los diferentes inhibidores SGLT2, los resultados de los estudios sugieren que medicamentos como empagliflozina y dapagliflozina presentan una mayor eficacia en la reducción de eventos cardiovasculares adversos en comparación con otros iSGLT2 como



ertugliflozina. En particular, empagliflozina ha demostrado ser muy eficaz en pacientes con insuficiencia cardíaca, con una reducción significativa en la mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones, mientras que ertugliflozina mostró un beneficio más modesto, especialmente en lo que respecta a la reducción de hospitalizaciones.

Los hallazgos de este estudio destacan la importancia de personalizar el tratamiento con iSGLT2, teniendo en cuenta las características individuales de cada paciente, como la función renal y el riesgo de efectos adversos. Es fundamental iniciar el tratamiento con una dosis estándar, ajustándola según la respuesta clínica y asegurando un monitoreo regular de la función renal, la presión arterial y el equilibrio de líquidos y electrolitos.



CAPITULO 6 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES



6.1. Conclusiones

1.- En relación al objetivo general, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) representan un avance terapéutico significativo en el manejo de pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia cardíaca. Estos fármacos no solo han demostrado mejorar el control glucémico, sino que también ofrecen beneficios cardiovasculares y renales cruciales, reduciendo hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, mejorando la función renal y disminuyendo la mortalidad cardiovascular. A través de su acción sobre la sobrecarga de líquidos, la presión arterial y la función miocárdica, los iSGLT2 contribuyen a la estabilidad clínica y la calidad de vida de estos pacientes de alto riesgo. Sin embargo, su uso debe ser cuidadosamente monitoreado, particularmente en lo que respecta a la función renal, la dosificación adecuada y la gestión de posibles efectos adversos. A pesar de estos riesgos, la evidencia respalda su uso como una herramienta clave en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes diabéticos, con el potencial de mejorar de manera significativa los resultados a largo plazo.

2.- El mecanismo de acción de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) juega un papel crucial en los beneficios terapéuticos observados en pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca. Estos fármacos actúan bloqueando la reabsorción de glucosa en los riñones, lo que no solo reduce los niveles de glucosa sanguínea sin inducir hipoglucemia, sino que también promueve la eliminación de sodio y agua, lo que tiene efectos diuréticos esenciales para el manejo de la insuficiencia cardíaca. Este proceso contribuye a la reducción de la sobrecarga de volumen y disminuye la activación de sistemas que agravan la insuficiencia cardíaca, como el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático. Además, al fomentar el uso de cuerpos cetónicos como fuente energética, los iSGLT2 mejoran la eficiencia cardíaca, reducen el estrés oxidativo y protegen el miocardio. Estos efectos, sumados a la mejora de la función renal y la reducción de la presión glomerular, ofrecen un tratamiento integral para pacientes con insuficiencia cardíaca y comorbilidades renales. Si bien los estudios en insuficiencia cardíaca



con fracción de eyección preservada (HFpEF) aún son limitados, los resultados actuales sugieren que los iSGLT2 pueden reducir significativamente las hospitalizaciones, mejorando la calidad de vida y previniendo la progresión de la insuficiencia cardíaca mediante la reducción de fibrosis y la hipertrofia ventricular.

3.- Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), incluyendo empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina y ertugliflozina, han demostrado beneficios cardiovasculares significativos, reduciendo eventos cardiovasculares, hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia cardíaca. La empagliflozina y dapagliflozina se destacan por su eficacia en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF) y preservada (HFpEF), mientras que la canagliflozina muestra un perfil favorable, pero con precauciones en pacientes con riesgo de amputaciones. La ertugliflozina, aunque muestra un beneficio en la reducción de hospitalizaciones, no ha demostrado efectos tan marcados en la reducción de eventos cardiovasculares mayores en comparación con otros iSGLT2.

4.- Los diversos estudios han demostrado que los iSGLT2 ofrecen beneficios significativos como la mejora del control glucémico, la reducción de la presión arterial y la optimización de la función renal y cardíaca. Además, su acción sobre el metabolismo miocárdico y la reducción de la masa grasa contribuyen a un mejor rendimiento cardiovascular. No obstante, su uso no está exento de riesgos, como la cetoacidosis diabética y las infecciones urinarias, por lo que es crucial un monitoreo regular para gestionar adecuadamente los efectos adversos. A pesar de estos riesgos, los beneficios de los iSGLT2 en la insuficiencia cardíaca y diabetes tipo 2 justifican su inclusión en el tratamiento, siempre bajo un seguimiento clínico adecuado.

6.2. Recomendaciones

- Es necesario continuar investigando el impacto a largo plazo de los inhibidores SGLT2 en la mortalidad y morbilidad de los pacientes con



insuficiencia cardíaca y diabetes tipo 2, especialmente en poblaciones con fracción de eyección preservada. Los ensayos adicionales permitirán refinar el uso de estos fármacos y establecer mejores pautas de tratamiento basadas en la evidencia emergente.

- Es fundamental educar a los pacientes sobre los riesgos asociados con la deshidratación y la importancia de mantener una adecuada ingesta de líquidos. Los inhibidores SGLT2 pueden inducir una mayor diuresis, lo que puede incrementar el riesgo de deshidratación, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca y diabetes. Se recomienda monitorear los signos de deshidratación y ajustar el tratamiento en consecuencia.
- Aunque los inhibidores SGLT2 son generalmente bien tolerados, se debe estar atento a posibles efectos adversos, como la cetoacidosis diabética, infecciones urinarias, problemas óseos y amputaciones en pacientes con antecedentes de enfermedad arterial periférica. Un monitoreo estrecho durante los primeros meses de tratamiento es esencial para detectar estos efectos de manera temprana y prevenir complicaciones graves.
- La dosificación de los inhibidores SGLT2 debe ser ajustada según la respuesta clínica individual del paciente. Se recomienda iniciar con la dosis estándar, pero siempre tomando en cuenta las características específicas del paciente, como la presencia de comorbilidades y su respuesta al tratamiento. Este enfoque ayudará a maximizar los beneficios terapéuticos y minimizar los riesgos.
- Es crucial realizar un monitoreo regular de la función renal en pacientes tratados con inhibidores SGLT2, especialmente en aquellos con insuficiencia renal leve a moderada. A pesar de que los iSGLT2 tienen efectos renoprotectores, la función renal debe ser vigilada cuidadosamente para prevenir posibles complicaciones, como la disminución de la tasa de filtrado glomerular. En pacientes con insuficiencia renal avanzada, se debe considerar la interrupción del tratamiento, dado que la eficacia de estos fármacos es limitada.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADA. (2023). Standards of Care in Diabetes -2023. *The Journal of Clinical and Applied Research and Education Diabetes Care*, 46(1).
- Almero-Ballesteros, B., Tarraga-Marcos, L., Madrona-Marcos, F., Jm, R. A., & TárragaLópez, P. J. (2022). Diabetes e insuficiencia cardiaca. ¿Son los inhibidores del cotransportador de sodioglucosa tipo dos el futuro del tratamiento? *scielo.isciii.es*. <https://doi.org/10.19230/jonnpr.4443>
- Butler, J., Packer, M., Filippatos, G., Ferreira, J. P., Zeller, C., Schnee, J., Brueckmann, M., Pocock, S. J., Zannad, F., & Anker, S. D. (2021). Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *European Heart Journal*, 43(5), 416-424. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab798>
- Cannon, C. P., Pratley, R., Dagogo-Jack, S., Mancuso, J., Huyck, S., Masiukiewicz, U., Charbonnel, B., Frederich, R., Gallo, S., Cosentino, F., Shih, W. J., Gantz, I., Terra, S. G., Cherney, D. Z., & McGuire, D. K. (2020). Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *New England Journal Of Medicine*, 383(15), 1425-1435. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2004967>
- Castillo, G., & Morales, E. (2020). Tratamiento de la diabetes en el paciente con insuficiencia cardiaca: Más allá de la hemoglobina glicosilada. *Revista Colombiana de Cardiología*, 27(2), 33-39. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.rccar.2019.12.004>
- Cosentino , F., Grant, P., Aboyans, V., Bailey, C., Ceriello, A., Delgado, V., & Tasquien, M. (2020). Guía ESC de 2019 sobre diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares desarrollada en colaboración con la EASD. *Revista europea del corazón*, 41(2), 255-323.
- Garnica-Cuéllar, J. C., Lavallo-González, F. J., Magaña-Serrano, J. A., Almeda-Valdés, P., Cetina-Canto, J. A., Chávez-Iñiguez, J., Garza-García, C. A., González-Chávez, A., G, G. G., Medina-Chávez, J. H., Pimentel-Morales, G., & Sánchez-Pedraza, V. (2022). Documento de consenso sobre el uso de los iSGLT2 en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Gaceta Médica de México*, 158(71). <https://doi.org/10.24875/gmm.m21000596>
- González-Robledo, G., Jaramillo, M. J., & Comín-Colet, J. (17 de 12 de 2019). *ELSEVIER*. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cardiologia-203-pdf-S0120563319302281>



- Ibáñez, J., Carlos G. Santos-Gallego, & J. J. (04 de Abril de 2022). *Revista Española de Cardiología*. <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-S0300893222001336>
- INEC. (septiembre de 2022). *Registro estadístico de defunciones generales de 2021*. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Defunciones_Generales_2021/Principales_resultados_EDG_2021_v2.pdf
- Jhund, P. S., Kondo, T., Butt, J. H., Docherty, K. F., Claggett, B. L., Desai, A. S., Vaduganathan, M., Gasparyan, S. B., Bengtsson, O., Lindholm, D., Petersson, M., Langkilde, A. M., De Boer, R. A., DeMets, D., Hernandez, A. F., Inzucchi, S. E., Kosiborod, M. N., Køber, L., Lam, C. S. P., . . . McMurray, J. J. V. (2022). Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nature Medicine*, 28(9), 1956-1964. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01971-4>
- Kluger, A. Y., Tecson, K. M., Barbin, C. M., Lee, A. Y., Lerma, E. V., Rosol, Z. P., Rangaswami, J., Lepor, N. E., Cobble, M. E., & McCullough, P. A. (2018). Cardiorenal Outcomes in the CANVAS, DECLARE-TIMI 58, and EMPA-REG OUTCOME Trials: A Systematic Review. *Reviews In Cardiovascular Medicine*, 19(2), 41-49. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2018.02.907>
- Lupsa, B. C., & Inzucchi, S. E. (2018). Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits. *Diabetologia*, 61(10), 2118-2125. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4663-6>
- Maldonado, J. (2018). Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Revista Médica Vozandes*, 29(1), 51-53.
- Miñana, G., De la Espriella, R., Palau, P., Amiguet, M., Seller, J., Pinilla, J. M. G., Núñez, E., Górriz, J. L., Valle, A., Sanchis, J., Bayés-Genís, A., & Núñez, J. (2023). La reducción temprana del filtrado glomerular se asocia con aumento de la hemoglobina tras el inicio de dapagliflozina en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. *Revista Española de Cardiología*, 76(10), 783-792. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.03.006>
- OPS. (2021). *La carga de la diabetes mellitus en la Region of the Americas, 2000-2019*. Organización Panamericana de la Salud: <https://www.paho.org/es/enlace/carga-enfermedad-por-diabetes>
- OPS. (2023). *Diabetes*. Organización Panamericana de la Salud: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>



- Packer, M. (03 de Abril de 2021). *European Society of Cardiology*.
<https://academic.oup.com/cardiovascres/article/117/1/74/5815560?login=false>
- Petrie, M., Verma, S., Docherty, K., Inzucchi, S., Anand, I., Belohlávek, J., . . . Ge, J. (2020). Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA*, 323(14), 1353-1368.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1001/jama.2020.1906>
- Rebollar, J. C. O. (2022). Nuevos enfoques en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca: un cambio en la estrategia terapéutica. *Atención Primaria*, 54(5), 102309. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2022.102309>.
- Rodríguez, J. H., Domínguez, Y. A., & Espinal, O. M. (Septiembre de 2020). *Scielo*. <http://scielo.sld.cu/pdf/end/v31n3/1561-2953-end-31-03-e250.pdf>
- SAC. (2023). *Consenso de Insuficiencia Cardiaca*. Sociedad Argentina de Cardiología: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2023/06/COMPLETO-E.pdf>
- Saldarriaga, C., Navas, V., & Morales, C. (2020). De la diabetes a la insuficiencia cardiaca ¿Existe la miocardiopatía diabética? *Revista Colombiana de Cardiología*, 27(2), 12-16.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.rccar.2019.12.006>
- Sameer, A., Banday, M., & Nissar, S. (2020). Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna Journal Of Medicine*, 10(4), 174.
https://doi.org/10.4103/ajm.ajm_53_20
- Sandoval, A. F., & Vallejo, C. A. (Diciembre de 2019). *Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*.
https://rccardiologia.com/previos/RCC%202020%20Vol.%2027/RCC_2020_27_S2/RCC_2020_27_S2_022-025.pdf
- Simes, B. C., & MacGregor, G. G. (2019). <p>Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Clinician's Guide</p> Diabetes Metabolic Syndrome And Obesity, Volume 12, 2125-2136.
<https://doi.org/10.2147/dmso.s212003>
- Varshney, N., Billups, S. J., Saseen, J. J., & Fixen, C. W. (2021). Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and risk for genitourinary infections in older adults with type 2 diabetes. *Therapeutic Advances In Drug Safety*, 12. <https://doi.org/10.1177/2042098621997703>
- Villalba, L. (2022). Diabetes mellitus: los orígenes de un no tan dulce término. *Revista apoyada por los estudiantes de Medicina de la Universidad*



Industrial de Santander, 35(3), 75-8.

<https://doi.org/https://doi.org/10.18273/revmed.v35n3-2022008>

- Wilding, J., Fernando, K., Milne, N., Evans, M., Ali, A., Bain, S., Hicks, D., James, J., Newland-Jones, P., Patel, D., & Viljoen, A. (2018). SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Management: Key Evidence and Implications for Clinical Practice. *Diabetes Therapy*, 9(5), 1757-1773. <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0471-8>
- Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A., Silverman, M. G., Zelniker, T. A., Kuder, J. F., Murphy, S. A., Bhatt, D. L., Leiter, L. A., McGuire, D. K., Wilding, J. P., Ruff, C. T., Gause-Nilsson, I. A., Fredriksson, M., Johansson, P. A., Langkilde, A., & Sabatine, M. S. (2018). Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal Of Medicine*, 380(4), 347-357. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1812389>
- YancyC, Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, B., Casey, J., Colvin, M., & Wilkoff, B. (2021). Actualización centrada de 2021 de ACC/AHA/HFSA de la vía de decisión por consenso de expertos del ACC de 2017 sobre el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: informe del grupo de trabajo del Colegio Estadounidense de Cardiología/Asociación Estadouniden. *Circulación*, 144(11), 343-343.