



**INFORME DEL PROYECTO DE INVESTIGACION
PARA TITULACION DE GRADO
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA**

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

TITULO
**EFICACIA DE LA EMPAGLIFLOZINA EN EL
TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA**

AUTOR(ES)
CAMILA XAVIERA MERA INTRIAGO
CAMILA NOHELI MENDOZA ZAMBRANO

TUTOR
DR. CARLOS MENDIETA VILLALVA

MANTA - MANABI - ECUADOR

2024

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

CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor(a) 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 de la estudiante **NERA INTRIAGO CAMILA XAVIERA**, legalmente matriculado/a en la carrera de **MEDICINA**, período académico **2024-2025(1)**, cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema del proyecto es **"EFICACIA DE LA EMPAGLIFLOZINA EN EL TRATAMIENTO DE LA 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.

Lugar, 10 de julio del 2024

Lo certifico,



Dr. Carlos Alberto Segundo Mendieta Villalva
Docente Tutor(a)
Area: Medicina Interna

	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(a) 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 de la estudiante **MENDOZA ZAMBRANO CAMILA NOHELI**, legalmente matriculado/a en la carrera de **MEDICINA**, período académico **2024-2025(1)**, cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema del proyecto es **"EFICACIA DE LA EMPAGLIFLOZINA EN EL TRATAMIENTO DE LA 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.

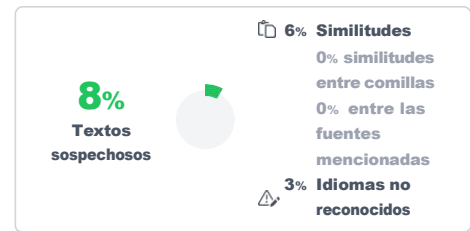
Lugar, 10 de julio del 2024

Lo certifico,



Dr. Carlos Alberto Segundo Mendieta Villalva
Docente Tutor(a)
Area: Medicina Interna

Tesis Eficacia de la empagliflozina en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca 1

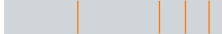


Nombre del documento: Tesis Eficacia de la empagliflozina en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca 1.docx	Depositante: CARLOS GARCIA ESCOVAR	Número de palabras: 5763
ID del documento: ac538a3a2ed89a9bf2507483a8b19c3ad4b5151e	Fecha de depósito: 11/7/2024	Número de caracteres: 39.522
Tamaño del documento original: 107,79 kB	Tipo de carga: interface	
	fecha de fin de análisis: 11/7/2024	

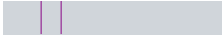
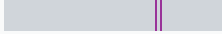
Ubicación de las similitudes en el documento:



Fuentes principales detectadas

N°	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	 www.revespcardiolo.org Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la in... https://www.revespcardiolo.org/es-guia-esc-2021-sobre-el-articulo-S0300893221005236	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (55 palabras)
2	 www.scielo.cl Los inhibidores SGLT2: una mirada al futuro del tratamiento de la i... https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872022001201647	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (47 palabras)
3	 www.redalyc.org Evidencia molecular y clínica del beneficio cardiovascular de lo... https://www.redalyc.org/journal/1590/159072226007/movil/ 2 fuentes similares	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (48 palabras)
4	 www.revespcardiolo.org Prevalencia y perfil clínico de la enfermedad renal en pa... https://www.revespcardiolo.org/es-prevalencia-perfil-clinico-enfermedad-renal-articulo-S030089322... 1 fuente similar	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (30 palabras)
5	 svadcf.es https://svadcf.es/documentos/images_ipf/pdf/IPT-112-2023-Jardiance-Empagliflozina.pdf	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (31 palabras)

Fuentes con similitudes fortuitas

N°	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	 www.sac.org.ar https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2023/06/COMPLETO-E.pdf	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (27 palabras)
2	 www.revista-portalesmedicos.com Inhibidores del cotransportador sodio-gluco... https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/inhibidores-del-cotransportador-sodio-glu...	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (22 palabras)
3	 adm.meducatum.com.ar http://adm.meducatum.com.ar/contenido/numeros/52018145_169/pdf/52018145.pdf	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (20 palabras)
4	 www.ispch.gob.cl https://www.ispch.gob.cl/sites/default/files/jardiance_duo_12_5_500.pdf	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (13 palabras)
5	 www.revespcardiolo.org Los iSGLT2 en la insuficiencia cardiaca. ¿Sus beneficios p... https://www.revespcardiolo.org/es-los-isglt2-insuficiencia-cardiaca-sus-articulo-S0300893222001336	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (11 palabras)

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Declaramos **MERA INTRIAGO CAMILA XAVIERA y MENDOZA ZAMBRANO CAMILA NOHELI**, en calidad de autores del presente trabajo de titulación en la modalidad de REVISION SISTEMÁTICA, con el tema **"EFICACIA DE LA EMPAGLIFLOZINA EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA"**, es de nuestra exclusiva autoría, realizado como requisito previo a la obtención del título de Médico en la Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí, el mismo que se ha desarrollado apegado a los lineamientos del Régimen Académico.

En virtud de lo expuesto, declaramos y nos responsabilizamos del contenido, veracidad y alcance científico del presente trabajo de titulación.

Manta, 10 de julio del 2024



CAMILA NOHELI MENDOZA ZAMBRANO
AUTOR C.I: 1312527433



CAMILA XAVIERA MERA INTRIAGO
AUTOR C.I: 1313078139

DEDICATORIA

A mis padres, por ser las primeras personas en confiar en mí y darme su apoyo incondicional en cada paso de mi carrera. Siempre han estado a mi lado con sus consejos, motivándome a nunca rendirme.

Agradezco profundamente a mi familia por siempre sentirse tan orgullosos de mí y por estar pendientes en cada paso que he dado. Desde hace tiempo, para ellos ya era doctora, aunque aún no lo fuera oficialmente, y esto ha fortalecido enormemente mi confianza y me ha dado fortaleza para seguir adelante.

Agradezco a mis amigos: Ana, Camila, Coraima y Diego. Su apoyo incondicional ha sido fundamental. Sin ellos, habría sido muy difícil superar este camino. Gracias por cada palabra de aliento que me han dado y cada momento vivido a su lado. Y una mención especial a mis 19 compañeros que pasamos por momentos difíciles pero que juntos logramos llegar a la meta.

Por último, un agradecimiento a mi compañera de tesis, porque hicimos un gran equipo y pudimos culminar con éxito este proyecto.

CAMILA NOHELI MENDOZA ZAMBRANO

DEDICATORIA

Ha sido un largo camino recorrido y por más cursi que suene es impactante el tiempo transcurrido y verme aquí poniéndole punto final a algo que veía tan lejos.

Dedico esta tesis a mí, a mí por ser la persona que empezó y terminó esta extensa carrera, por no rendirme y dar todo de mí.

Se la Dedico a mi familia completa, principalmente a mis papás que me han apoyado en cualquier cosa que se me ocurre y nunca han dudado aun cuando yo si lo hacía.

Se la dedico a mi grupo del colegio que han formado parte de todos los acontecimientos de mi vida.

Se la dedico a mis 4 chicles, ellos han sido la parte feliz e inolvidable de esta travesía y la verdad sin esos personajes esto no sería posible.

Por último, una dedicatoria especial a mi compañera de tesis que dejó todo de ella en este trabajo y es y será mi gran amiga y futura colega.

CAMILA XAVIERA MERA INTRIAGO

RESUMEN

La insuficiencia cardíaca (IC) es un conjunto de manifestaciones clínicas que surgen debido a alteraciones en la estructura o función del corazón. En todo el mundo, aproximadamente 64,3 millones de personas sufren de insuficiencia cardíaca (IC), lo que representa un desafío epidemiológico significativo debido a las altas tasas de hospitalización, deterioro en la calidad de vida y una morbilidad elevada asociada. Hasta hace poco tiempo, el tratamiento principal para la insuficiencia cardíaca se basaba en tres tipos de medicamentos: inhibidores del sistema renina-angiotensina, betabloqueantes y antagonistas de mineralocorticoides. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que desarrollan insuficiencia cardíaca tienen peores resultados pronósticos. En respuesta a esta situación, se ha comenzado a utilizar inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), que han mostrado una reducción significativa en eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos. Debido a estos resultados favorables, también se han evaluado en pacientes con insuficiencia cardíaca que no tienen DM2, observándose una mejora en la morbilidad. Por este motivo en esa revisión sistemática vamos a revisar la eficacia de la empagliflozina en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Palabras claves: Insuficiencia cardíaca, DM2, iSGLT2, Empagliflozina, Riesgo cardiovascular, hospitalizaciones

SUMMARY

Heart failure (HF) is a set of clinical manifestations that arise due to alterations in the structure or function of the heart. Worldwide, approximately 64.3 million people suffer from heart failure (HF), which represents a significant epidemiological challenge due to high rates of hospitalization, deterioration in quality of life, and associated high morbidity and mortality. Until recently, the main treatment for heart failure was based on three types of medications: renin- angiotensin system inhibitors, beta-blockers, and mineralocorticoid antagonists. However, recent studies have shown that patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) who develop heart failure have worse prognostic outcomes. In response to this situation, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) have begun to be used, which have shown a significant reduction in cardiovascular events in diabetic patients. Due to these favorable results, they have also been evaluated in patients with heart failure who do not have DM2, observing an improvement in morbidity and mortality. For this reason, in this systematic review we are going to review the effectiveness of empagliflozin in the treatment of heart failure.

Keywords: Heart failure, DM2, ISGLT2, Empagliflozin, Cardiovascular risk, hospitalization.

INDICE DE CONTENIDO

CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN.....	6
1.1 Planteamiento del Problema.....	7
1.2 Justificación.....	9
1.3 Objetivos de la investigación.....	10
1.3.1 Objetivo General.....	10
1.3.2 Objetivos Específicos.....	10
CAPITULO 2: FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.....	11
2.1 Insuficiencia cardiaca.....	12
2.1.1 Concepto.....	12
2.1.2 Epidemiología.....	12
2.1.3 Etiología.....	13
2.1.4 Clasificación de la insuficiencia cardiaca.....	13
2.1.5 Fisiopatología.....	14
2.1.6 Síntomas y signos típicos.....	17
2.1.7 Diagnóstico.....	18
2.1.8 Tratamiento farmacológico.....	19
2.2 Inhibidores del cotransportador -sodio glucosa tipo.....	20
2.2.1 Empagliflozina.....	20
CAPITULO 3: METODOLOGÍA.....	25
3.1 Tipo y diseño del estudio.....	26
3.2 Criterios de elegibilidad.....	26
3.2.1 Criterios de inclusión.....	27
3.2.2 Criterios de exclusión.....	27
3.3 Fuentes de información.....	27

3.4 Estrategias de búsqueda de la literatura.....	27
3.5 Proceso de selección y recuperación de los estudios que cumplen los criterios.....	28
3.6 Valoración crítica de la calidad científica.....	28
3.7 Plan de análisis de los resultados.....	28
CAPITULO 4 DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS.....	29
4.1 Resultados de estudios individuales.....	30
4.2. Descripción de los resultados según los objetivos.....	31
4.2.1 Conceptualizar la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca.....	31
4.2.2 Exponer la evidencia científica sobre la eficacia de la empagliflozina en la reducción de la morbilidad y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca.....	33
4.2.3 Detallar el esquema de tratamiento de la empagliflozina en la insuficiencia cardiaca.....	36
CAPITULO 5. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	39
CAPITULO 6 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	44
6.1. Conclusiones.....	45
6.2. Recomendaciones.....	46

INDICE DE CONTENIDO DE TABLAS

Tabla 1. Etiología de la insuficiencia cardiaca.....	13
Tabla 2. Clasificación de la IC según FEVI.....	14
Tabla 3. Signos y síntomas de la insuficiencia cardiaca.....	17
Tabla 4. Farmacocinética de la empagliflozina.....	21
Tabla 5. Artículos sobre la eficacia de la empagliflozina en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca.....	30

TÍTULO DEL PROYECTO

Eficacia de la empagliflozina en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca.

CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN

1.1 Planteamiento del Problema

Actualmente, aproximadamente veinte millones de personas sufren de insuficiencia cardíaca. A pesar de los numerosos avances en su tratamiento, una gran cantidad de pacientes fallecen dentro del primer año después de ser diagnosticados. (Arredondo-Rubido, 2023)

Hasta hace poco tiempo, el tratamiento principal para la insuficiencia cardíaca se basaba en tres tipos de medicamentos: inhibidores del sistema renina-angiotensina, betabloqueantes y antagonistas de mineralocorticoides. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que desarrollan insuficiencia cardíaca tienen peores resultados pronósticos.

En respuesta a esta situación, se ha comenzado a utilizar inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), que han mostrado una reducción significativa en eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos. Debido a estos resultados favorables, también se han evaluado en pacientes con insuficiencia cardíaca que no tienen DM2, observándose una mejora en la morbimortalidad.

La introducción de los iSGLT2 en el ámbito de la cardiología ha sido un avance significativo para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca, destacándose especialmente la empagliflozina. Estos fármacos han demostrado ser muy útiles en la reducción de eventos cardiovasculares, hospitalizaciones y mortalidad por insuficiencia cardíaca, especialmente en las fases agudas de la enfermedad. Varios estudios han confirmado que la

empagliflozina es un inhibidor seguro y efectivo de SGLT2 en pacientes con insuficiencia cardiaca, sin importar la fracción de eyección del corazón, y tanto en aquellos con diabetes como en los que no la tienen. (Rebollar, 2022)

Este beneficio en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca se atribuye al mecanismo ya que actúan inhibiendo el SGLT2 localizado en la porción S1 del túbulo contorneado proximal del riñón. Esto conduce a la excreción de glucosa en la orina (glucosuria), junto con natriuresis y diuresis osmótica. Estos efectos combinados ayudan a reducir las presiones de llenado en el corazón y disminuyen la presión arterial. Como resultado, se contribuye a la reducción de la rigidez arterial y a mejorar la función cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardiaca. (Salazar Gómez & Grisales Negrete, 2022).

1.2 JUSTIFICACIÓN

La insuficiencia cardiaca representa uno de los problemas de salud más significativos en la actualidad, debido a su incidencia creciente. Este aumento se relaciona con el envejecimiento de la población y el incremento en la prevalencia de factores de riesgo como la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DM) y la obesidad. Sin embargo, también se debe a una mejora en la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardiaca, gracias a las nuevas opciones terapéuticas disponibles. (Tárraga López, Martínez, Tárraga Marcos, López González, & Ramírez Manent, 2023)

Entre los fármacos que se han empezado a utilizar como alternativas en el tratamiento de la IC, han sido los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 1 (iSLGT2), entre ellos siendo uno de lo más usados la empagliflozina.

La eficacia de empagliflozina en IC se ha estudiado en dos ensayos clínicos, el EMPEROR-Reduced en pacientes con IC con fracción de eyección reducida y el EMPEROR-Preserved en pacientes con IC con fracción de eyección ligeramente reducida e IC con la fracción de eyección preservada.

Pero a pesar de los múltiples estudios existentes sobre la eficacia de este medicamento, su uso en la práctica clínica diaria no es tan común, por esto creemos necesario la exposición de los beneficios que tiene la empagliflozina sobre la mejoría de la IC en este proyecto de tesis.

1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1 Objetivo General

Exponer la eficacia que tiene el uso de la empagliflozina como recomendación terapéutica en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, mediante una revisión sistemática de artículos, con la finalidad de mostrar evidencia científica en cuanto al empleo del fármaco.

1.3.2 Objetivos Específicos

1. Describir la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca.
2. Exponer la evidencia científica sobre la eficacia de la empagliflozina en la reducción de la morbilidad y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca.
3. Detallar el esquema de tratamiento de la empagliflozina para la insuficiencia cardíaca.

CAPITULO 2: FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

2.1 INSUFICIENCIA CARDIACA

2.1.1 CONCEPTO

La insuficiencia cardíaca (IC) es un conjunto de manifestaciones clínicas que surgen debido a alteraciones en la estructura o función del corazón, provocando una reducción en el flujo sanguíneo o un incremento en la presión arterial tanto en reposo como durante la actividad física. Estas condiciones se confirman mediante métodos médicos invasivos o no invasivos, o mediante el aumento de péptidos natriuréticos. (SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA, 2023)

2.1.2 EPIDEMIOLOGÍA

En todo el mundo, aproximadamente 64,3 millones de personas sufren de insuficiencia cardíaca (IC), lo que representa un desafío epidemiológico significativo debido a las altas tasas de hospitalización, deterioro en la calidad de vida y una morbilidad elevada asociada. En países desarrollados, la prevalencia de IC en adultos varía entre el 1% y el 3%, mientras que en adultos mayores de 70 a 85 años puede alcanzar entre el 10% y el 30%. Aunque hay pocos estudios específicos sobre la región latinoamericana, se estima que la prevalencia es aproximadamente del 1%, siendo más alta en personas mayores de 65 años. (SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA, 2023)

En Ecuador, se estima que aproximadamente el 14% de la población padece de insuficiencia cardíaca (IC), y esta cifra está aumentando con el crecimiento demográfico. Según datos del Instituto de Estadísticas y Censos (INEC), las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en el país, siendo la IC una de las principales causas dentro de este

grupo de enfermedades. (Fernández Sánchez, Moreira Vera, Santana Lopera, & Cedeño Medranda, 2024)

2.1.3 ETIOLOGÍA

Diversas alteraciones, ya sean estructurales, funcionales, endocárdicas, miocárdicas o pericárdicas, contribuyen al desarrollo de la insuficiencia cardíaca (IC). Al diagnosticar a un paciente con IC, es crucial determinar la causa subyacente para poder implementar tratamientos específicos y evaluar adecuadamente el pronóstico. (SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA, 2023)

Tabla 1. Etiología de la insuficiencia cardiaca

ETIOLOGÍA	EJEMPLOS
Enfermedad coronaria	Infarto agudo de miocardio, enfermedad microvascular
Hipertensión arterial	
Valvulopatías	Estenosis aórtica, insuficiencia mitral
Arritmias	Taquiarritmias, bradiarritmias
Miocardiopatías	Hipertrófica, restrictiva, periparto, toxinas, familiares
Cardiopatías congénitas	Tetralogía de Fallot reparada, anomalía de Ebstein
Infecciones	Enfermedad de Chagas, VIH, miocarditis viral
Cardiotoxicidad por fármacos	Quimioterapia
Infiltrativa	Amiloidosis, sarcoidosis
Enfermedades de depósito	Enfermedad de Fabry, hemocromatosis
Alteraciones metabólicas	Tiroides, autoinmune, nutricionales, diabetes mellitus
Enfermedad neuromuscular	Distrofia muscular, ataxia de Friedreich
Enfermedad endomiocárdica	Endomiocardiofibrosis, radioterapia
Enfermedad pericárdica	Calcificación, infiltrativa

Fuente: (SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA, 2023)

2.1.4 CLASIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Esta enfermedad afecta a una amplia gama de pacientes, y su clasificación más relevante se basa en la fracción de eyección del ventrículo

izquierdo (FEVI). La FEVI se define como el volumen sistólico (el volumen final de la diástole menos el volumen final de la sístole) dividido por el volumen final de la diástole. (Basantes Orbea, Carrillo López, Aguilar Cobo, & Fiallos Godoy, 2022)

Tabla 2. Clasificación de la IC según FEVI

IC con FEVI reducida (IC-FEr)	IC con FEVI ligeramente reducida (IC-FElr)	IC con FEVI preservada (IC-FEp)	IC con FEVI mejorada
FEVI $\leq 40\%$	FEVI 41-49%	FEVI $\geq 50\%$	FEVI $\leq 40\%$ que en el seguimiento mejora ≥ 10 puntos con nueva FEVI $> 40\%$

Fuente: (SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA, 2023)

2.1.5 FISIOPATOLOGÍA

La Insuficiencia Cardíaca Crónica (ICC) es un trastorno diverso, duradero y en evolución, cuyo origen aún no está completamente claro. Esta condición puede comenzar tras una lesión repentina o gradual al músculo cardíaco. Independientemente de la intensidad de la lesión, el cuerpo activa mecanismos compensatorios para mantener la circulación sanguínea. Sin embargo, a largo plazo, estos mecanismos pueden tener efectos adversos. (Gustavo, 2021)

La adaptación del corazón a las demandas periféricas se ve influenciada por varios factores, incluyendo cambios en la precarga, postcarga y contractilidad. Situaciones patológicas pueden provocar aumentos excesivos o mantenidos en la precarga o postcarga, así como deterioros en la contractilidad o distensibilidad, resultando en una pérdida de la capacidad de adaptación del corazón.

En casos graves y de inicio repentino, como un infarto de miocardio o ruptura valvular, se produce un deterioro significativo en la función cardíaca,

manifestado por una reducción en el gasto cardíaco y un aumento retrogrado de las presiones venosas en los sistemas pulmonar y sistémico.

Las condiciones patológicas que con mayor frecuencia alteran la mecánica del corazón incluyen la sobrecarga de volumen, sobrecarga de presión, disminución de la contractilidad y disminución de la distensibilidad. Un fenómeno inicial importante es el aumento del volumen ventricular, acompañado de elongación del sarcómero y aumento correspondiente en su capacidad de trabajo. Si el deterioro funcional o la sobrecarga persisten, pueden ocurrir cambios anatómicos significativos, como la hipertrofia cardíaca, que tienen implicaciones importantes en la función del corazón. (Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile, 2021)

2.1.5.1 Función renal en la insuficiencia cardíaca

2.1.5.1.2 Síndrome cardiorrenal

El síndrome cardiorrenal se caracteriza por una condición fisiopatológica donde la disfunción aguda o crónica de un órgano puede provocar disfunción en el otro. (Chávez-Iñiguez, Sánchez-Villaseca, & García-Macías, 2022)

El Síndrome Cardiorrenal Tipo 1 (SCR tipo 1) se caracteriza por un deterioro súbito de la función cardíaca que resulta en una lesión renal aguda (LRA). Este síndrome afecta a aproximadamente un tercio de los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda y puede manifestarse incluso en el contexto de enfermedades crónicas que afectan uno o ambos órganos.

El Síndrome Cardiorrenal Tipo 2 (SCR tipo 2) se refiere a una insuficiencia cardíaca crónica que progresa hacia una enfermedad renal crónica (ERC).

El Síndrome Cardiorrenal Tipo 3 (SCR tipo 3) se caracteriza por una lesión renal aguda (LRA) que provoca daño cardíaco agudo, como isquemia, arritmias o insuficiencia cardíaca aguda. Los mecanismos subyacentes son diversos. Las toxinas urémicas pueden reducir la capacidad contráctil del corazón y causar pericarditis, aunque aún no se han identificado completamente las sustancias específicas responsables de estos efectos.

El Síndrome Cardiorrenal Tipo 4 (SCR tipo 4) se refiere a la enfermedad renal crónica (ERC) que afecta al corazón al provocar hipertrofia ventricular, disfunción diastólica y un aumento en los episodios cardiovasculares (ECV).

El Síndrome Cardiorrenal Tipo 5 (SCR tipo 5) se refiere a la alteración simultánea de la función renal y cardíaca debido a un trastorno sistémico agudo o crónico, como sepsis, lupus eritematoso sistémico, diabetes, hipertensión, sarcoidosis o amiloidosis, entre otros. (Chávez-Iñiguez, Sánchez-Villaseca, & García-Macías, 2022)

Diversos factores pueden contribuir a la reducción de la tasa de filtración glomerular (TFG) en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC). Los principales mecanismos implicados incluyen adaptaciones neurohumorales, reducción en la perfusión renal, aumento de la presión venosa renal y disfunción del ventrículo derecho.

Las adaptaciones neurohumorales surgen como respuesta al deterioro de la función ventricular izquierda, lo que ocasiona trastornos hemodinámicos. Estos trastornos desencadenan una serie de adaptaciones compensatorias neurohormonales, incluyendo la activación del sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Además, se observa un aumento en la liberación de vasopresina (hormona antidiurética) y endotelina-1, que

promueven la retención de sal y agua y la vasoconstricción sistémica. La vasoconstricción sistémica incrementa la poscarga cardíaca, lo cual puede reducir el gasto cardíaco y, consecuentemente, la perfusión renal.

Estos mecanismos reflejan cómo las alteraciones hemodinámicas y neurohormonales en la IC pueden influir en la función renal, contribuyendo a una disminución en la TFG y afectando así la salud renal de los pacientes con esta condición. (S. Kiernan, E Udelson, & Sarnak, 2022)

2.1.6 SÍNTOMAS Y SIGNOS TÍPICOS

La sintomatología de insuficiencia cardíaca puede ser inespecífica y no siempre es suficiente para establecer un diagnóstico definitivo. Sin embargo, una historia clínica detallada es crucial para identificar su etiología y estadio evolutivo, entre otros aspectos.

El síntoma más común en estos casos es la disnea de esfuerzo. Otros síntomas frecuentes incluyen ortopnea, disnea paroxística nocturna, tos en decúbito y edema en miembros inferiores (aunque la insuficiencia cardíaca no es la causa más común de edema). La distensión abdominal debido a congestión hepática y los síntomas asociados con bajo gasto cardíaco, como los síncope o presíncope relacionados con el esfuerzo, son menos frecuentes.

Tabla 3. Signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca

Síntomas	Signos
Típicos	Más específicos
Disnea Ortopnea Disnea paroxística nocturna Tolerancia disminuida al ejercicio Fatiga	Presión venosa yugular elevada Reflujo hepatoyugular Tercer sonido cardíaco (ritmo galopante) Impulso apical desplazado lateralmente
Menos típicos	Menos específicos
Tos nocturna Sibilancias	Aumento de peso (> 2 kg/semana) Pérdida de peso (IC avanzada)

Sensación de hinchazón		Pérdida de tejido (caquexia)
Pérdida de apetito		Soplo cardíaco
Confusión (especialmente ancianos)	en	Edema periférico (tobillos, sacro, escroto)
Depresión		Crepitantes pulmonares
Palpitaciones		Derrame pleural
Mareo		Taquicardia
Síncope		Pulso irregular
Bendopnea		Taquipnea
		Respiración de Cheyne-Stokes
		Hepatomegalia

Fuente: (McDonagh, 2022)

2.1.7 DIAGNÓSTICO

En el paciente con sospecha de insuficiencia cardíaca (IC), la anamnesis detallada y el examen físico minucioso son fundamentales. Además, existen una serie de estudios básicos recomendados para confirmar el diagnóstico:

1. Péptidos natriuréticos: Se utilizan para evaluar el pronóstico. Niveles de péptido natriurético tipo B (BNP) menores de 35 pg/mL o de pro-BNP terminal (NT-proBNP) menores de 125 pg/mL puede que sea menos posible que padezca de IC. Sin embargo, valores normales no descartan completamente la posibilidad de IC.

2. Electrocardiograma (ECG): Un ECG normal indica una menor probabilidad de IC, aunque no la excluye por completo.

3. Radiografía de tórax: Permite identificar datos que apoyen el diagnóstico, como cardiomegalia o redistribución del flujo pulmonar.

4. Ecocardiograma: Es el estudio clave para detectar alteraciones estructurales y funcionales del corazón, así como para clasificar la IC en función de la FEVI.

Estos estudios complementarios son esenciales para establecer un diagnóstico preciso de IC y para guiar el tratamiento adecuado según las características específicas de cada paciente. (SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA, 2023)

2.1.8 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

2.1.8.1 Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

Los IECA son uno de los principales tipos de medicamentos que han mostrado reducir la morbimortalidad y los síntomas en la Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Reducida (IC-FEr). Se recomienda su uso en todos los pacientes, a menos que existan contraindicaciones o intolerancia. Se debe aumentar la dosis de IECA gradualmente hasta alcanzar la dosis máxima que el paciente pueda tolerar. (McDonagh, 2022)

2.1.8.2 Inhibidores de la neprilisina-receptor de angiotensina II (ARNI)

Los (ARNI) promueven el remodelado inverso del corazón, reducen los niveles de proBNP terminal, disminuyen la resistencia a la insulina en pacientes diabéticos, atenúan el deterioro de la función renal, reducen la incidencia de hiperpotasemia y disminuyen la necesidad de diuréticos de asa. En pacientes sintomáticos que no han recibido previamente tratamiento con IECA o I ARA II, se recomienda iniciar directamente con un ARNI. (SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA, 2023)

2.1.8.3 Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II)

Se recomienda administrar los ARNI solo como sustituto de los IECA o ARA II en aquellos pacientes que no toleran estos últimos debido a efectos adversos. Es crucial administrar la dosis máxima que el paciente pueda tolerar,

con un monitoreo clínico y bioquímico adecuado. (SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA, 2023)

2.1.8.4 Bloqueadores beta (BB)

Los Betabloqueantes (BB) contribuyen a mejorar los síntomas, reducen las hospitalizaciones y disminuyen la mortalidad asociada a la Insuficiencia Cardíaca (IC). Su efecto se produce mediante dos mecanismos principales: reducen la muerte súbita gracias a su efecto antiarrítmico y frenan la progresión de la enfermedad al bloquear la activación de la cascada simpática y neurohormonal. (SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA, 2023)

2.1.8.5 Antagonistas del receptor de mineralcorticoides (ARM)

En los pacientes con IC-FEr, se recomiendan los ARM (espironolactona y eplerenona) acompañado de un IECA y un BB para reducir la mortalidad y riesgo de hospitalización por IC. (McDonagh, 2022)

2.2 INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR -SODIO GLUCOSA TIPO

Las gliflozinas son inhibidores competitivos, selectivos y reversibles del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), lo que reduce la reabsorción de glucosa filtrada y aumenta la excreción de glucosa en la orina (excreción urinaria de glucosa, EUG). Este aumento en la EUG provoca diuresis osmótica, lo cual contribuye a la reducción de la presión arterial sistólica. (Salazar Gómez & Grisales Negrete, 2022)

2.2.1 EMPAGLIFLOZINA

La empagliflozina es un fármaco que actúa de manera selectiva e reversible sobre el cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), lo cual disminuye la reabsorción de glucosa y facilita la eliminación de sodio a través

de la orina. (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay_, 2023)

2.2.1.2 Farmacocinética

Tabla 4. *Farmacocinética de la empagliflozina*

Absorción	No se afecta por los alimentos. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas entre 1-2 horas.
Distribución	Aproximadamente de 37% y la unión a proteínas del 86%
Metabolismo	La principal vía metabólica, está dada sobre todo por glucuronidación por UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9.
Excreción	La semivida plasmática es de 12,4 horas. La excreción es de 41% por las heces y 54% por la orina
Presentación	Comprimidos de 10 mg y 25 mg

Fuente: (Salazar Gómez & Grisales Negrete, 2022)

2.2.1.2 Efectos hipoglicemiantes

Los ISGLT2 disminuyen la reabsorción de glucosa filtrada y reducen el umbral renal para la glucosa. Esto aumenta la excreción de glucosa en la orina, lo que provoca diuresis osmótica. Como resultado, se observa una reducción en la presión arterial sistólica. (Salazar Gómez & Grisales Negrete, 2022)

2.2.1.3 Efecto nefroprotector

La presencia de enfermedad renal en pacientes con insuficiencia cardíaca es un factor de riesgo asociado con mayores hospitalizaciones y aumento de la mortalidad. Los Inhibidores del Cotransportador de Sodio-Glucosa tipo 2 (ISGLT2) contribuyen a reducir la hiperfiltración glomerular al inducir vasoconstricción de la arteriola aferente, disminuyendo la presión intraglomerular.

Además de este efecto, los ISGLT2 también ofrecen protección renal al reducir la liberación de sustancias inflamatorias. Funcionan como diuréticos, lo que ayuda a disminuir el líquido intersticial y, por ende, reduce el volumen intravascular. (Salazar Gómez & Grisales Negrete, 2022)

2.2.1.4 Reducción de la precarga ventricular izquierda y de la presión arterial

La administración de ISGLT2 produce efectos como natriuresis (excreción de sodio en la orina), diuresis osmótica (aumento de la eliminación de agua en la orina debido a la presencia de glucosa) y glucosuria (excreción de glucosa en la orina). Estos efectos combinados ayudan a reducir las presiones de llenado del corazón y a disminuir la presión arterial, lo que contribuye a reducir la rigidez arterial. (Salazar Gómez & Grisales Negrete, 2022)

2.2.1.5 Efectos cardioprotectores

Los Inhibidores del Cotransportador de Sodio-Glucosa tipo 2 (ISGLT2) provocan un cambio en el metabolismo cardíaco al reducir los niveles de glucosa circulante. Esto lleva a que los cardiomiocitos utilicen los ácidos grasos como principal fuente de energía en lugar de la glucosa. Este cambio metabólico puede traducirse en una disminución de la grasa corporal y una reducción de la esteatosis (acumulación de grasa en el hígado). (Salazar Gómez & Grisales Negrete, 2022)

Además de sus efectos metabólicos y hemodinámicos, la empagliflozina también muestra propiedades antiinflamatorias al reducir parámetros de estrés oxidativo. Este fármaco beneficia la función vascular al mejorar la vasodilatación dependiente del endotelio y contribuir a la reducción de la rigidez de los miocitos cardíacos. (BUCHHOLZ, 2020)

En el estudio EMPATROPISM, se evaluó la administración de la empagliflozina en pacientes no diabéticos con insuficiencia cardíaca con FEVI reducida, disminuyó el volumen de fin de diástole, el volumen final de sístole, la masa del ventrículo izquierdo, el consumo máximo de oxígeno, la prueba de

caminata de seis minutos y la calidad de vida. (Salazar Gómez & Grisales Negrete, 2022)

2.2.1.6 Esquema de tratamiento con empagliflozina de la insuficiencia cardiaca

Se recomienda el tratamiento con empagliflozina en combinación con un IECA o un ARA II, un Betabloqueante (BB) y un ARM para pacientes con Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Reducida (IC-FEr), independientemente de su estado diabético. La dosis inicial recomendada es de 10 mg una vez al día, con una dosis objetivo también de 10 mg una vez al día. (McDonagh, 2022)

El ensayo EMPEROR-Reduced encontró que agregar el inhibidor de SGLT2 empagliflozina a la terapia farmacológica optimizada (incluyendo Antagonistas del Receptor Mineralocorticoide, si están indicados) y terapia con dispositivos (como la Terapia de Resincronización Cardíaca, si está indicada) redujo significativamente las hospitalizaciones por Insuficiencia Cardíaca (IC). Además, se observó una reducción en un resultado combinado de muerte cardiovascular o hospitalización por IC en adultos. (Meyer, 2023)

Recomendaciones para el tratamiento de la IC crónica

Para los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr), se recomienda el uso de dapagliflozina o empagliflozina para disminuir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y la mortalidad.

Recomendaciones sobre el tratamiento de la diabetes mellitus en la insuficiencia cardiaca

Los iSGLT2 están recomendados para pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) que tienen riesgo de complicaciones cardiovasculares, ya que ayudan a reducir las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, las complicaciones cardiovasculares mayores, la disfunción renal en fase terminal y la mortalidad cardiovascular.

Además, los iSGLT2 están indicados para pacientes con DM2 e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr) para disminuir las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y la mortalidad cardiovascular.

Para pacientes con DM2, se debe considerar el tratamiento con empagliflozina con el objetivo de prevenir o retrasar la aparición de insuficiencia cardíaca y prolongar la vida. (McDonagh, 2022)

2.2.1.7 Efectos adversos y contraindicaciones de la empagliflozina

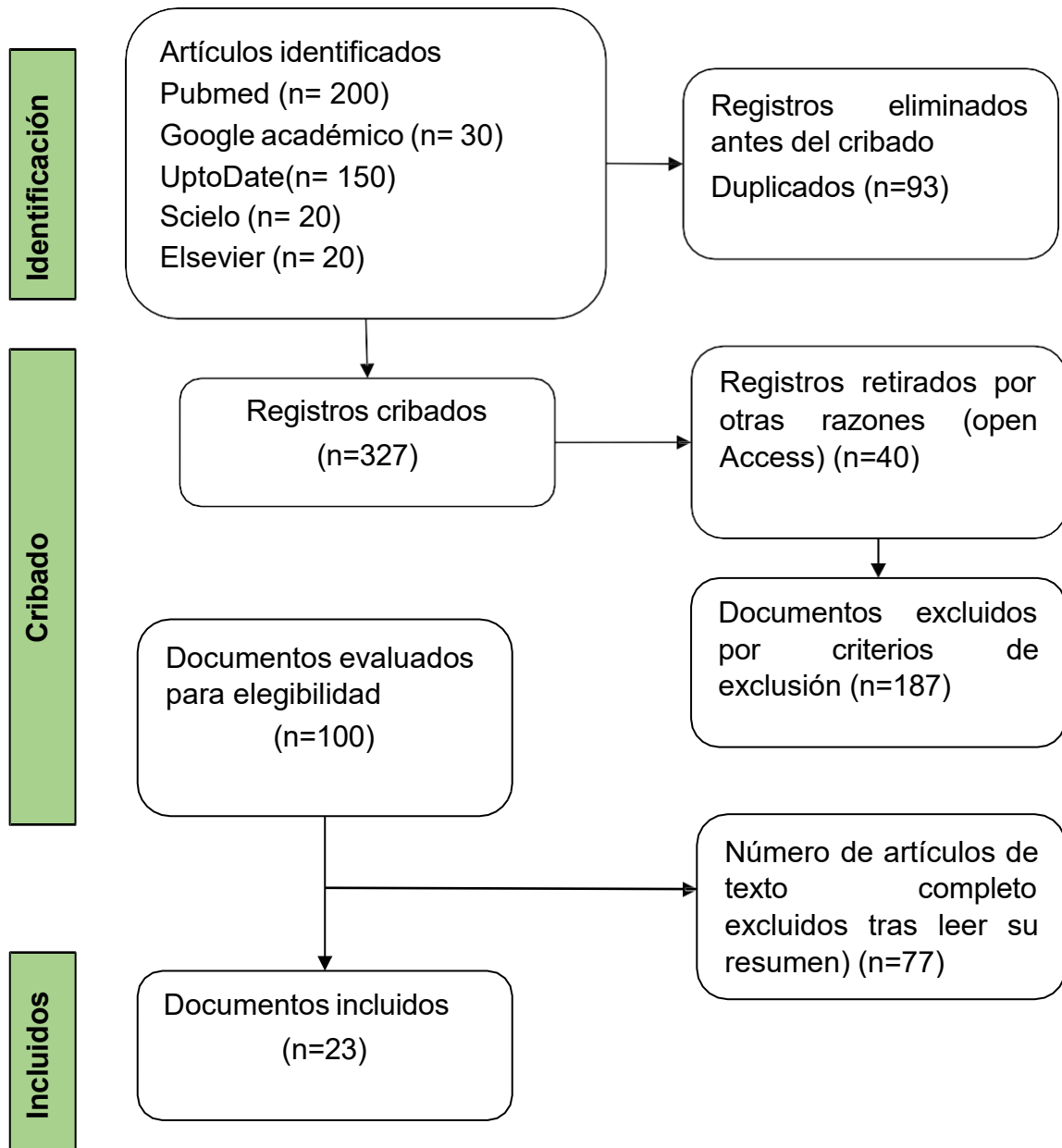
En estudios comparativos con placebo, los efectos adversos reportados fueron similares, salvo por un aumento en las infecciones genitales (<2%), principalmente en pacientes con diabetes. Por esta razón, se recomienda mantener una adecuada higiene local y estar atento a posibles infecciones por hongos. Tras iniciar el tratamiento, puede haber una ligera disminución en la tasa de filtración glomerular (TFG), la cual es reversible y no justifica la suspensión prematura del medicamento. Las contraindicaciones para el uso de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) incluyen: Hipersensibilidad a la droga o a cualquiera de sus excipientes, Embarazo, riesgo de embarazo o periodo de lactancia, Filtración glomerular (TFG) < 20 mL/min/1,73 m, Síntomas de hipotensión o presión arterial sistólica (TAS) < 95 mmHg y Diabetes tipo 1. (SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA, 2023)

CAPITULO 3: METODOLOGÍA

3.1 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Se llevó a cabo una investigación documental sistemática utilizando fuentes secundarias accesibles a través de canales formales. La información obtenida fue procesada utilizando métodos teóricos de análisis, síntesis y deducción.

Figura 1 Diagrama de flujo PRISMA



3.2 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

3.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Artículos originales y estar disponibles en bases de datos indexadas Pubmed, Scopus, SciELO
- Artículos publicados entre 2020 y 2024
- Artículos en el idioma español o inglés

3.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Artículos publicados en revistas no indexadas
- Redacción en idioma diferente al español o inglés
- Tratar sobre otra enfermedad
- No tener acceso al texto completo
- Artículos con metodología Incorrecta

3.3 FUENTES DE INFORMACIÓN

Se utilizaron fuentes de investigación secundarias como artículos académicos y científicos de los últimos 5 años, publicados en: Scielo, PubMed, Dialnet, Medline, Scopus. Se emplearon metabuscadores como Google Académico, Pubmed, Cochrane y Elsevier en los idiomas inglés y español.

3.4 ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA DE LA LITERATURA

Los datos se obtuvieron de la consulta directa y acceso, vía Internet, a las siguientes bases de datos bibliográficas del ámbito de las ciencias de la salud: MEDLINE (vía PubMed), ESCIELO, ELSIEVER, SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA, SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA. Se incluyeron artículos originales, Guías de manejo clínico, actas e informes de conferencias y reportes de casos clínicos.

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

Durante el proceso de selección, dos investigadores revisaron los títulos, resúmenes y el contenido completo de cada artículo y documento adquirido. Se identificaron aquellos artículos considerados sólidos, actualizados y relevantes, los cuales proporcionaron la base para desarrollar los principales aspectos del tema investigado. En primera instancia, se identificaron los artículos que aplicaban fuentes y teorías desactualizadas. Posteriormente, se eliminaron los artículos que no estaban indexados en fuentes reconocidas.

3.6 VALORACION CRÍTICA DE LA CALIDAD CIENTIFICA

En la evaluación del riesgo de sesgo se empleó el manual de Cochrane. Esta herramienta permitió analizar cada dominio para determinar si había un bajo riesgo de sesgo, alto riesgo de sesgo, o si la información era insuficiente para realizar un análisis claro. En este estudio, se consideró que una intervención tenía un riesgo de sesgo bajo si en todos los dominios clave se identificó un bajo riesgo de sesgo. Se catalogó como riesgo poco claro si había un bajo riesgo en uno o más dominios clave, y como alto riesgo si se identificó un alto riesgo de sesgo en uno o más dominios clave.

3.7 PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Se procedió con la recolección de la información obtenida, seguida de la codificación de las respuestas y la tabulación utilizando programas estadísticos como Excel. Estos pasos se llevaron a cabo teniendo en cuenta los objetivos específicos de la investigación. Con los datos recopilados, se realizó el procesamiento cualitativo de la información empleando métodos teóricos de deducción, análisis y síntesis.

CAPITULO 4: DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS

4.1 RESULTADOS DE ESTUDIOS INDIVIDUALES

Tabla 5. Artículos sobre la eficacia de la empagliflozina en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Autor (Año)	Título	Diseño de investigación
Packer et al. (2021)	Empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca, fracción de eyección reducida y sobrecarga de volumen: ensayo EMPEROR-Reduced	Diseño doble ciego
Packer M, et al (2020)	La empagliflozina disminuye la mortalidad cardiovascular y el riesgo de hospitalización en pacientes con insuficiencia cardíaca	Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado
Ignacio López, et al (2021)	Efectos de empagliflozina sobre la reducción de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca con Fevp: una revisión sistemática	Revisión sistemática exploratoria
Zulay Andrea García Rojas (2022)	Uso de empagliflozina en pacientes diabéticos tipo 2 con insuficiencia cardíaca	Estudio descriptivo, longitudinal y prospectivo
Pedro J. Tárraga López et al. (2023)	Novedades de la insuficiencia cardíaca y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2	Revisión sistemática exploratoria
Juan Antonio Requena-Ibáñez (2022)	Los iSGLT2 en la insuficiencia cardíaca. ¿Sus beneficios pueden extenderse a todo el espectro de la fracción de eyección?	Revisión sistemática exploratoria
José Luis Torres Baile (2021)	Estudio EMPA-REG: Empagliflozina redujo la morbi-mortalidad	Ensayo clínico aleatorizado

	cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 y un evento cardiovascular previo	
Juan Carlos Obaya Rebollar (2022)	Nuevos enfoques en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: un cambio en la estrategia terapéutica	Revisión sistemática exploratoria
Jonathan Navarro-Solano (2023)	Efecto terapéutico de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en la insuficiencia cardíaca aguda	Revisión sistemática exploratoria
Henry Mejia-Zambrano (2022)	Inhibidores del SGLT-2 en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida con o sin diabetes: revisión sistémica	Revisión sistemática exploratoria

4.2. DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS SEGÚN LOS OBJETIVOS

4.2.1 Conceptualizar la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca.

La insuficiencia cardíaca es una condición en la cual el corazón experimenta daño estructural difuso de las miofibrillas, que puede deberse a necrosis, apoptosis o inflamación. Alternativamente, puede ser causada por una sobrecarga hemodinámica excesiva. Estos factores provocan una disminución en la fuerza contráctil del corazón, lo que puede llevar a una reducción en la fracción de eyección del ventrículo. Como resultado, los volúmenes ventriculares tienden a aumentar, acompañados o no de una disminución en el gasto cardíaco. (Bojórquez Gutiérrez & Perdomo Zelaya, 2019)

La IC asociada a una descompensación hemodinámica, produce la activación de mecanismo compensadores entre ellos: mantenimiento del gasto cardíaco, incremento según requerimientos del volumen circulante, regulación según demandas biológicas de las resistencias periféricas.

En este caso, el riñón representa un papel fundamental debido a que regula la homeostasis de los electrolitos y el volumen extracelular del cuerpo, filtrando la sangre y eliminando desechos y el exceso de agua al exterior.

En el corazón, la disminución del gasto cardíaco y la reducción de la fracción de eyección pueden llevar a un llenado arterial insuficiente, lo que resulta en congestión venosa. Estas alteraciones hemodinámicas desencadenan adaptaciones compensatorias neurohormonales.

Entre estas adaptaciones, se incluye la activación del sistema nervioso simpático, que aumenta la frecuencia cardíaca y la contractilidad del corazón para intentar compensar la disminución del gasto cardíaco. También se activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona, que promueve la retención de sodio y agua a nivel renal, contribuyendo a aumentar el volumen sanguíneo y la presión arterial. Además, se incrementa la liberación de vasopresina, una hormona que favorece la retención de agua por los riñones, y la liberación de endotelina, que puede contribuir a la vasoconstricción y retención de sodio.

Estas respuestas compensatorias están diseñadas para mantener la perfusión de órganos vitales en respuesta a la disminución del gasto cardíaco, pero a largo plazo pueden contribuir a la progresión de la insuficiencia cardíaca

y a la aparición de síntomas como la congestión venosa y la retención de líquidos. (Ponikowski & Jankowska, 2020)

Además de las adaptaciones mencionadas, en la insuficiencia cardíaca se produce vasodilatación para mantener la perfusión adecuada del cerebro y del corazón, mientras que se origina vasoconstricción en los vasos sanguíneos distales, incluyendo los vasos renales. Como resultado de la hipoperfusión renal, se eleva la presión venosa central, lo cual puede llevar a una disminución en la capacidad de los riñones para filtrar adecuadamente la sangre y eliminar desechos. Esta condición puede predisponer al desarrollo de insuficiencia renal, dando lugar a lo que se conoce como Síndrome Cardiorrenal.

El Síndrome Cardiorrenal se refiere a la interacción bidireccional entre la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia renal, donde el deterioro de una condición contribuye al empeoramiento de la otra. Es un proceso complejo en el que la disfunción cardíaca y renal se agravan mutuamente, aumentando el riesgo de complicaciones y afectando negativamente la evolución clínica del paciente.

4.2.2 Exponer la evidencia científica sobre la eficacia de la empagliflozina en la reducción de la morbimortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca

Según Packer et al (2021), Se ha propuesto que los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) promueven la natriuresis y la diuresis osmótica en pacientes con insuficiencia cardíaca al disminuir la reabsorción de sodio en el túbulo proximal del riñón. Este mecanismo aumenta

la excreción de sodio y agua a través de la orina, lo que contribuye a reducir la carga de volumen en el organismo y a mejorar los síntomas de congestión en estos pacientes.

Además de su efecto directo sobre la reabsorción de sodio, se ha observado que los SGLT2 pueden potenciar la acción de los diuréticos de asa. Los diuréticos de asa son conocidos por su capacidad para aumentar la excreción de sodio y agua a nivel del asa de Henle en el riñón. Combinar los SGLT2 con diuréticos de asa puede generar un efecto sinérgico, mejorando así la eliminación de líquidos y reduciendo la congestión en pacientes con insuficiencia cardiaca.

El ensayo clínico EMPA-REG OUTCOME fue el primero en demostrar una reducción significativa en la mortalidad cardiovascular en pacientes de alto riesgo con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) y aterosclerosis establecida. En este estudio, se aleatorizó un total de 7,020 pacientes con DM2 para recibir diariamente 10-25 mg de empagliflozina o un placebo. Los resultados del estudio mostraron una reducción del 38% en la mortalidad cardiovascular en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos que recibieron placebo. Este hallazgo marcó un hito significativo en el manejo de la diabetes tipo 2, destacando el potencial beneficio cardiovascular de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) como la empagliflozina.

El ensayo EMPEROR-Reduced evaluó la eficacia y seguridad de la empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección

reducida, incluyendo aquellos con una fracción de eyección $\leq 40\%$. Los resultados del estudio indicaron que la empagliflozina, en comparación con el placebo, redujo significativamente el riesgo combinado de muerte cardiovascular o hospitalización por insuficiencia cardíaca en todos los grupos analizados.

Específicamente, la reducción en el número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca fue más notable en los pacientes con sobrecarga de volumen reciente. En este grupo, la empagliflozina mostró una reducción del riesgo del 40%. En contraste, en los pacientes sin sobrecarga de volumen reciente, la reducción del riesgo fue del 16%.

Estos hallazgos resaltan el potencial beneficio de la empagliflozina en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, especialmente en aquellos con descompensación reciente, proporcionando una opción terapéutica significativa para mejorar los resultados clínicos en estos pacientes.

En el estudio EMPEROR-Preserved, se encontró que la empagliflozina redujo significativamente el riesgo combinado de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en un 21%. Este beneficio fue consistente en todos los subgrupos analizados, incluyendo diferentes rangos de fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), sexo y la presencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Además, la empagliflozina mostró una reducción del 27% en las hospitalizaciones totales por insuficiencia cardíaca, tanto primeras como recurrentes.

Estos resultados son prometedores ya que sugieren que la empagliflozina podría ser beneficiosa no solo en pacientes con fracción de eyección reducida, sino también en aquellos con fracción de eyección preservada, proporcionando un tratamiento adicional en la gestión de la insuficiencia cardiaca independientemente de la fracción de eyección.

El EMPEROR-Pooled es un análisis combinado de todos los pacientes incluidos en los dos principales estudios realizados con empagliflozina en insuficiencia cardiaca: EMPEROR-Reduced y EMPEROR-Preserved. Este análisis encontró que los beneficios en la reducción de eventos de insuficiencia cardiaca fueron clínicamente significativos y similares en pacientes con fracciones de eyección ventricular izquierda (FEVI) menores de 25% a menores de 65%. Sin embargo, estos beneficios se atenuaron en pacientes con una fracción de eyección $\geq 65\%$ (Butler, y otros, 2022)

4.2.3 Detallar el esquema de tratamiento de la empagliflozina en la insuficiencia cardiaca

La Sociedad Americana de Cardiología (SAC) en su guía del año 2022 recomienda que en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr), se considere la administración de empagliflozina en dosis de 10 a 25 mg diarios. Esta recomendación aplica a pacientes ambulatorios, independientemente de su estado glucémico, y se sugiere que la empagliflozina sea añadida al tratamiento médico óptimo que incluye los IECA, (ARAI), (ARM), y (BB).

Debido a su efecto protector sobre la función renal, los iSGLT2 pueden ayudar a evitar la suspensión de drogas que podrían afectarla negativamente. Además, su acción natriurética puede permitir la reducción de la dosis de diuréticos de asa, que estimulan el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), contribuyendo así a un manejo más efectivo de la sobrecarga de volumen. (Zamorano & González Leal, 2024)

Además, la SAC (2022), Se recomienda que al comenzar el tratamiento con empagliflozina se realice una monitorización regular de la función renal, la glucemia en pacientes con diabetes, y el balance de líquidos, especialmente cuando el paciente está recibiendo diuréticos, ARNI, o es de edad avanzada y/o frágil. (SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA, 2023)

Dentro de los efectos adversos descritos para los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), las infecciones genitourinarias son uno de los más relevantes. Por este motivo, se recomienda a los pacientes mantener una adecuada higiene local y estar atentos a posibles infecciones fúngicas.

Las infecciones genitourinarias, como la cistitis o la balanitis, pueden ocurrir debido a los cambios en la flora bacteriana y fúngica en el tracto urinario y genital, favorecidos por la eliminación de glucosa en la orina debido a la acción de los iSGLT2. Es importante que los pacientes sean conscientes de estos riesgos y mantengan una buena higiene personal, especialmente en áreas genitales, para reducir la incidencia de estas infecciones. (Giner-Soriano , Díaz Baena, Ouchi , Gomez-Lumbreras, & Morros , 2022)

Pero a pesar de los beneficios que brinda la empagliflozina, se debe tener en cuenta las contraindicaciones para administrarlo, entre ellas esta: hipersensibilidad a la droga o excipientes, embarazo o riesgo de embarazo y periodo de lactancia, TFG <20 mL/min/1,73 m², síntomas de hipotensión o TAS < 95 mmHg, diabetes tipo 1. (SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA, 2023)

4.2.4. Resultado Global del proyecto según el Objetivo General

La empagliflozina, es un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), promueve la natriuresis y diuresis osmótica al disminuir la reabsorción de sodio en el riñón, lo que facilita la excreción de sodio y agua y reduce la carga de volumen y congestión.

En los ensayos clínicos analizados en esta revisión, se evidenció una disminución aproximada del 35 al 40 % en el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr). Además, se observó una reducción significativa del 40 % en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.

Por lo tanto, se recomienda administrar empagliflozina en combinación con un inhibidor de la ECA (IECA) o un antagonista de los receptores de angiotensina (ARA), un betabloqueante (BB) y un antagonista del receptor de mineralocorticoides (ARM) para pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr), sin tener diabetes.

CAPITULO 5. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

La insuficiencia cardiaca (IC) representa uno de los problemas de salud más significativos en la actualidad, con una incidencia que sigue en aumento. Los pacientes con IC enfrentan frecuentes hospitalizaciones y experimentan un deterioro continuo de su calidad de vida.

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca se centra en varios objetivos fundamentales: reducir la mortalidad cardiovascular, disminuir las hospitalizaciones, mejorar la capacidad funcional y aumentar la calidad de vida de los pacientes, así como prevenir el deterioro continuo de la función cardiaca, entre otros objetivos importantes. (Rebollar, 2022)

Hasta hace poco, el tratamiento estándar para la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr) se centraba en tres tipos de medicamentos: inhibidores del sistema renina-angiotensina, betabloqueantes y antagonistas de mineralocorticoides. Sin embargo, en tiempos recientes, aunque este enfoque no ha cambiado significativamente, se ha incorporado un nuevo fármaco que combina un inhibidor de la neprilisina con un antagonista del receptor de angiotensina: el sacubitrilo-valsartán.

Además de esto, se ha establecido una clara conexión entre la insuficiencia cardiaca (IC) y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), condiciones que presentan un pronóstico desfavorable cuando coexisten. En respuesta a esta asociación, se han iniciado estudios para evaluar el impacto de nuevos agentes hipoglucemiantes en pacientes con DM2, con el objetivo de reducir su riesgo cardiovascular. Entre estos agentes, los inhibidores del cotransportador 2 de

sodio-glucosa (iSGLT2) han sido objeto de estudio, con un enfoque particular en la empagliflozina en esta revisión sistemática.

En los ensayos clínicos revisados en este estudio, se observó una reducción aproximada del 35 al 40 % en el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr). Además, se encontró un beneficio significativo en la reducción de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, con una disminución del 40 %.

Un factor que se tomó en cuenta en el estudio EMPEROR-Reduced, fue la presencia de una sobrecarga de volumen reciente, dando como resultado que la reducción del número de hospitalizaciones por IC fue un poco más notable en los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente, con una reducción del riesgo del 40%.

Esto indica que la eficacia de la empagliflozina radica en su capacidad para promover la natriuresis y la diuresis osmótica, lo cual contribuye a reducir la reabsorción de sodio y disminuir el volumen plasmático en estos pacientes. Sin embargo, es importante destacar que la eficacia de la empagliflozina no se limita únicamente a estos mecanismos, ya que también se ha asociado con la reducción de hospitalizaciones en pacientes que no presentan una sobrecarga de volumen reciente.

Además, su mecanismo de acción también conlleva varios efectos metabólicos y cardiovasculares beneficiosos, como la reducción de la presión arterial y la pérdida de peso derivada de la glucosuria. Se estima que con el uso crónico de empagliflozina, los pacientes pueden perder aproximadamente

180 gramos de glucosa diariamente, lo que equivale a una pérdida calórica de 240-400 Kcal por día. (García Rojas, Cristancho Sierra, Pérez Papadópulos, & Ormaechea Gorricho, 2021)

También, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) se asocian con una ligera disminución reversible y transitoria de la tasa de filtración glomerular (TFG), que es secundaria a la vasoconstricción de la arteriola aferente glomerular. Esto resulta en una reducción de la albuminuria y una disminución de la hiperfiltración glomerular, lo cual puede contribuir a una mejor preservación de la función renal a largo plazo. (Llorens, 2023)

Varios metaanálisis recientes, que incluyeron un total de 21,947 pacientes de estudios como EMPEROR-Preserved y EMPEROR-Reduced, han demostrado que la empagliflozina reduce significativamente el riesgo de mortalidad, el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y mejora los síntomas y el estado de salud general cuando se añade al tratamiento estándar para la insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, estos resultados sugieren que la empagliflozina debe considerarse como una terapia fundamental en todos los pacientes con insuficiencia cardíaca, independientemente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo o del entorno de atención.

Por lo tanto, se recomienda el tratamiento con empagliflozina en combinación con un IECA/ARA, un betabloqueante (BB) y un antagonista del receptor de mineralocorticoides (ARM) para pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr), independientemente de su estado diabético. Las propiedades diuréticas y natriuréticas de los iSGLT2

pueden proporcionar beneficios adicionales al reducir la congestión y disminuir la dependencia de los diuréticos de asa. (Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología, 2021)

CAPITULO 6 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. Conclusiones

La empagliflozina ha demostrado ser un inhibidor efectivo y seguro del SGLT2 en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca, ya sea descompensada o de novo. Esto es válido independientemente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y de la presencia previa de diabetes.

Ante las múltiples investigaciones sobre el tratamiento de la IC combinado con empagliflozina, se ha demostrado la reducción del riesgo de mortalidad y rehospitalización, además de evitar el progreso de daño cardiovascular, sobre todo en pacientes que padecen comorbilidades como DM2 e HTA.

La diuresis osmótica es uno de los principales mecanismos involucrados en que la empagliflozina sea eficaz en el tratamiento de la IC, sobre todo en pacientes que presente sobrecarga de volumen.

Actualmente, las guías de insuficiencia cardiaca recomiendan el uso de empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr) para reducir el riesgo de hospitalizaciones y muerte relacionadas con la insuficiencia cardiaca. Además, se considera una opción terapéutica óptima incluso para pacientes con IC-FEr que no tienen diabetes

Aunque no hay evidencia suficiente sobre tratamientos específicos para pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada (FEViP), el ensayo EMPEROR-Preserved ha investigado la seguridad de empagliflozina en este grupo. Los resultados indican una reducción significativa del 21% en la

combinación de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardiaca

El esquema terapéutico recomendado de la empagliflozina en la IC es la administración de una dosis de 10-25 mg diariamente, acompañado de los fármacos bases para el tratamiento de esta patología que son: IECA, ARAII, ARNI, BB y ARM.

6.2. Recomendaciones

- Realizar ensayos clínicos sobre la eficacia de la empagliflozina en subfenotipos específicos de pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada, debido a su heterogenicidad fenotípica.
- Utilizar este fármaco en pacientes que debuten con insuficiencia cardiaca, independientemente de su estado diabético. Para prevenir el desarrollo de la enfermedad.
- Informar a los profesionales de salud los beneficios que brinda el fármaco en la IC, ya que, al ser un medicamento relativamente nuevo, muchos profesionales desconocen de este.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García Rojas, Z., Cristancho Sierra, D., Pérez Papadópolos, A., & Ormaechea Gorricho, G. (2021). Antidiabéticos en Insuficiencia Cardíaca. *Revista Uruguaya de Medicina Interna*, 6(3). Obtenido de http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S2393-67972021000300004&script=sci_arttext
2. S. Kiernan, D., E Udelson, D., & Sarnak, D. (2022). *Síndrome cardiorrenal: definición, prevalencia, diagnóstico y fisiopatología*. Obtenido de Uptodate: https://www.uptodate.com/contents/cardiorenal-syndrome-definition-prevalence-diagnosis-and-pathophysiology?search=sindrome%20cardiorenal&source=search_result&selectedTitle=1%7E92&usage_type=default&display_rank=1#topicContent
3. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay_. (2023). *Empagliflozina en enfermedad renal crónica*. Obtenido de <https://aetsu.org.uy/wp-content/uploads/2024/04/ETS-2023-020-web.pdf>
4. Arredondo-Rubido, A. (2023). Nuevos avances en la terapia de la insuficiencia cardíaca. Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1684-18242023000601011&script=sci_arttext
5. Basantes Orbea, A., Carrillo López, V., Aguilar Cobo, A., & Fiallos Godoy, J. (2022). Insuficiencia cardíaca, diagnóstico y tratamiento. *Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento*, 6(1), 34-50. Obtenido de <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/1498/1931>

6. Bojórquez Gutiérrez, A., & Perdomo Zelaya, C. (2019). FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*, 9(1). Obtenido de <http://www.bvs.hn/RFCM/pdf/2012/pdf/RFCMVol9-1-2012-8.pdf>
7. BUCHHOLZ, B. (2020). Efectos cardíacos de la empagliflozina en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. *Revista argentina de cardiología*, 88(5), 88. Obtenido de http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1850-37482020000500497&script=sci_arttext
8. Butler, J., Packer, M., Filippatos, G., Ferreira, J., Zeller, C., Schnee, J., . . . D Anker, S. (2022). Efecto de la empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca en todo el espectro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. *European Heart Journal*, 5(1), 416–424. Obtenido de <https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/5/416/6455932>
9. Chávez-Iñiguez, J., Sánchez-Villaseca, S., & García-Macías, L. (2022). Síndrome cardiorrenal: clasificación, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Una revisión de las publicaciones médicas. 92(2). Obtenido de https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1405-99402022000200253&script=sci_arttext
10. Escuela de Medicina de la Pontifica Universidad Católica de Chile. (2021). *Definición y fisiopatología, de la Insuficiencia Cardíaca*. Obtenido de <https://medicina.uc.cl/publicacion/definicion-fisiopatologia-la-insuficiencia-cardiaca/>
11. Fernández Sánchez, J., Moreira Vera, J., Santana Lopera, K., & Cedeño Medranda, E. (2024). Factores que inciden en la insuficiencia cardíaca

- en pacientes de edades adultas. *Universidad, Ciencia y Tecnología*, 27(119), 108-115. Obtenido de https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1316-48212023000200108
12. Giner-Soriano , M., Díaz Baena, D., Ouchi , D., Gomez-Lumbreras, A., & Morros , R. (2022). Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca según la fracción de eyección ventricular en atención primaria. *Atención Primaria*. Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656722000828>
13. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología. (2021). Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Revista Española de Cardiología*, 75(6). Obtenido de <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-S0300893221005236>
14. Gustavo, I.-C. (2021). Insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida: abordaje teórico, clínico y terapéutico. *Revista Médica de la Universidad Autónoma de Sinaloa*, 11(4).
15. Llorens, P. (2023). Uso precoz de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) en pacientes con insuficiencia cardíaca atendidos en urgencias. *Revista Española de Urgencias y Emergencias*, 2, 164-169. Obtenido de <https://www.reue.org/wp-content/uploads/2023/07/164-169.pdf>
16. McDonagh, T. (2022). Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónicas. *Revista Española de Cardiología*, 75(6), 523.e1–523.e114. Obtenido de

<https://dspace.uniandes.edu.ec/bitstream/123456789/15067/1/CONSENSO%20INSUFICIENCIA%20CARDI%cc%81ACA.pdf>

17. Meyer, T. E. (2023). *Tratamiento farmacológico primario para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida*. Obtenido de Uptodate: https://www.uptodate.com/contents/primary-pharmacologic-therapy-for-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction?sectionName=Sodium-glucose%20co-transporter%20%20inhibitors&search=sindrome%20cardiorenal&topicRef=15619&anchor=H1127582552&source=see_link#H
18. Ponikowski, P., & Jankowska, E. (2020). Patogenia y presentación clínica de la insuficiencia cardíaca aguda. *Revista Española de Cardiología*, 68(4), 331-337. Obtenido de <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-S0300893215000603>
19. Rebollar, J. C. (2022). *Atención primaria*, 54(4). Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8891710/>
20. Salazar Gómez, L., & Grisales Negrete, J. (2022). Evidencia molecular y clínica del beneficio cardiovascular de los inhibidores SGLT2: estado del arte. *MEDICINA U.P.B*, 41(2), 145-156. Obtenido de <https://www.redalyc.org/journal/1590/159072226007/159072226007.pdf>
21. SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA. (2023). Consenso de Insuficiencia Cardíaca. *Revista Argentina de Cardiología*, 91(2). Obtenido de <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2023/06/COMPLETO-E.pdf>

22. Tárraga López, P., Martínez, C., Tárraga Marcos, L., López González, Á., & Ramírez Manent, J. (2023). Novedades de la insuficiencia cardíaca y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2. *ACADEMIC JORNAL OF HEALTH SCIENCE*, 38(2), 144-156. Obtenido de <https://dspace.uib.es/xmlui/bitstream/handle/11201/161421/564566.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
23. Zamorano, J., & González Leal, A. (2024). Avances en insuficiencia cardíaca. *Medicina Clínica*, 163(1), 32-39. Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S00257753240007>

08