

Efecto Protector Cardiorrenal de los Inhibidores de SGLT2 en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2

Cardiorenal Protective Effect of SGLT2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Silvia Silvestre Yagual

Hospital General Enrique Ortega Moreira

roximedifin@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0003-2139-6040>

María Robles Urgilez

Universidad de Guayaquil – Universidad Católica

Santiago de Guayaquil

maria.roblesu@ug.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0001-5457-7102>

Ecuador <http://www.jah-journal.com/index.php/jah> Journal of American health Enero– Junio vol. 7. Num. 1 – 2024 Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

RECIBIDO: 16 DE JUNIO 2023

ACEPTADO: 17 DE SEPTIEMBRE 2023

PUBLICADO: 29 DE ENERO 2024



Scan this QR code with your smart phone or mobile device to read more papers

RESUMEN

La diabetes mellitus (DM) representa una epidemia mundial, y su tratamiento y prevención de complicaciones son fundamentales para la salud pública. La investigación se enfoca en los efectos cardiorrenales de los inhibidores de SGLT2 en pacientes con diabetes tipo 2, abordando la creciente preocupación global no solo relacionado a la diabetes, obesidad y enfermedades cardiovasculares. El estudio propone evaluar el efecto protector de estos inhibidores, especialmente en la reducción de eventos cardiovasculares y la progresión de la insuficiencia cardíaca, dos aspectos críticos en la gestión de la diabetes tipo 2. Se realizó una búsqueda exhaustiva de publicaciones actualizadas obteniendo nueve estudios aleatorizados de alta calidad, entre ellos EMPAREG OUTCOME, CANVAS, DECLARE, CREDEANCE, EMPEROR reduced y DAPA HF siendo 40 fuentes que se incluyeron en el análisis. La población de estudio incluye a pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida, y se emplean diversos inhibidores de SGLT2, como empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina, en combinación con el tratamiento habitual. Los resultados revelan reducciones significativas y consistentes en el riesgo relativo de muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca y complicaciones cardiovasculares graves. Esta investigación resalta la contribución de los inhibidores de SGLT2 como pilares terapéuticos en el manejo de la diabetes tipo 2 y su impacto positivo en la prevención y tratamiento de enfermedades cardiovasculares, especialmente la insuficiencia cardíaca. Reconoce, al mismo tiempo, la necesidad de más estudios para comprender completamente los mecanismos subyacentes y la diversidad de los efectos observados.

Palabras clave: Diabetes mellitus, inhibidores de SGLT2, eventos cardiovasculares, impacto terapéutico.

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) represents a global epidemic, and its treatment and prevention of complications are essential for public health. The research focuses on the cardiorenal effects of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes, addressing the growing global concern not only related to diabetes, obesity and cardiovascular diseases. The study proposes to evaluate the protective effect of these inhibitors, especially in the reduction of cardiovascular events and the progression of heart failure, two critical aspects in the management of type 2 diabetes. An exhaustive search of updated publications was carried out, obtaining nine randomized studies. of high quality, including EMPAREG OUTCOME, CANVAS, DECLARE, CREDEANCE, EMPEROR reduced and DAPA HF, being 40 sources that were included in the analysis. The study population includes patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease, and various SGLT2 inhibitors, such as empagliflozin, canagliflozin and dapagliflozin, are used in combination with standard treatment. The results reveal significant and consistent reductions in the relative risk of cardiovascular death, heart failure hospitalization, and major cardiovascular complications. This research highlights the contribution of SGLT2 inhibitors as therapeutic pillars in the management of type 2 diabetes and their positive impact on the prevention and treatment of cardiovascular diseases, especially heart failure. It recognizes, at the same time, the need for more studies to fully understand the underlying mechanisms and the diversity of the observed effects.

Keyword: Diabetes mellitus, SGLT2 inhibitors, cardiovascular events, therapeutic impact.

1. Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es un problema de salud pública que afecta a nivel mundial, con un impacto significativo en países en vías de desarrollo, donde la brecha en las oportunidades de salud está profundamente marcada. La DMT2 está dentro de las primeras diez causas de mortalidad en el mundo, con un aumento del 70% desde el año 2000. La diabetes tipo 2 es controlada inicialmente con el aumento de ejercicio y cambios en la dieta, y en algunos casos, pueden ser necesarios medicamentos como la metformina o la insulina. La prevalencia de diabetes en personas de 65 años y más se ha incrementado significativamente en la región, lo que subraya la importancia de comprender y abordar esta enfermedad de manera integral (1)

Se destaca que la prevalencia de la diabetes en América Latina es un problema significativo, con un aumento proyectado del 180% en los casos para 2050 (1). Se estima que la tasa de prevalencia en América Latina y el Caribe aumentará al 11,3%. Además, se menciona que en Puerto Rico o en México, más del 13% de la población adulta vive con diabetes (2)

En Ecuador la prevalencia de diabetes en la población ecuatoriana de 10 a 59 años es del 1.7%, respecto a Argentina se estima que aproximadamente el 10% de la población argentina mayor de 18 años padece diabetes, con alrededor del 40% de quienes la tiene en desconociendo su condición, Según una encuesta a nivel nacional, la prevalencia de diabetes en Colombia en la población de 18 a 69 años es mayor en hombres (3.2%) que en mujeres (2.1%). Al analizar por grupos de edad, la prevalencia aumenta progresivamente, desde 0.9% en el grupo de 18 a 29 años hasta 6.5% en el grupo de 60 a 69 años y Perú la diabetes mellitus tipo 2 afecta al 2.7% de la población masculina y al 2.8% de la femenina, en el rango de 10 a 59 años (3). Estas cifras reflejan la magnitud del desafío que representa la diabetes en la región. El rápido y oportuno diagnóstico y la orientación terapéutica inicial acertada favorecerá positivamente el pronóstico. Todo médico de atención primaria debe ser capaz de prevenir, reconocer y actuar frente a las diversas situaciones de riesgo (3)

En la actualidad, existen diversos hipoglucemiantes, destacando los Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2). García-Arias et al. describe a los SGLT2 como proteínas transmembrana que actúan como cotransportadores en la membrana celular, transfiriendo sodio y glucosa. Estos inhibidores, como dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina, han sido aprobados por la FDA y la Unión Europea, y en Asia se han aprobado tofogliflozina y luseogliflozina.

El mecanismo de acción de los SGLT2 se centra en su acción renal. Braunwald E. menciona que estos transportadores, presentes principalmente en las células epiteliales

del túbulo renal proximal, son responsables de más del 90% de la reabsorción de glucosa y el 65% de la reabsorción de sodio. Los inhibidores de SGLT2, al bloquear la reabsorción renal de glucosa, provocan un aumento en la excreción de glucosa en la orina.

Además, los SGLT2 muestran efectos beneficiosos a nivel cardiovascular. Estudios han demostrado su eficacia en el tratamiento adjunto de la insuficiencia cardíaca, promoviendo estabilidad hemodinámica y corrigiendo la sobrecarga de volumen. Se destaca la empaglifozina como el inhibidor que más reduce significativamente la mortalidad cardiovascular. Estos efectos positivos incluyen la generación de energía en las células miocárdicas, aumento de la sensibilidad a la insulina, reducción de la gluconeogénesis y aumento de la cetogénesis.

Los inhibidores de SGLT2, al inhibir el intercambiador de sodio-hidrógeno (NHE-1), disminuyen la concentración intracelular de sodio y calcio, protegiendo el corazón de la sobrecarga intracelular tóxica de Ca^{2+} . Además, estimulan la reducción de peso, mejoran la distribución de la grasa corporal y muestran beneficios en la remodelación ventricular en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad coronaria. Estos efectos, mediados por mecanismos diversos, sugieren el potencial terapéutico integral de los inhibidores de SGLT2.

2. Materiales y métodos

Con el objetivo de realizar una revisión integral de la literatura y comparar la eficacia de los Inhibidores del Cotransportador de Sodio y Glucosa tipo 2 (SGLT2) en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, se llevó a cabo una exhaustiva investigación en diversas bases de datos científicas reconocidas a nivel global. Se incluyeron plataformas como PubMed, Embase, Google Académico, SciELO, Cochrane y otras fuentes relevantes.

La búsqueda se centró en estudios publicados en los últimos 15 años anteriores a la realización de este estudio, con el propósito de obtener información actualizada y relevante. Se utilizaron términos generales de búsqueda como "Diabetes Mellitus Tipo 2", "Inhibidores SGLT2", "Tratamiento", y se complementaron con descriptores específicos según las preguntas planteadas.

Para garantizar la calidad y pertinencia de los artículos seleccionados, se establecieron criterios de inclusión y exclusión. Se excluyeron estudios con muestras pequeñas, investigaciones con metodologías poco claras y aquellas que no proporcionaban datos relevantes para abordar el objetivo de la revisión. La búsqueda se orientó hacia estudios aleatorizados y controlados, así como revisiones sistemáticas.

La búsqueda bibliográfica se centró en estudios aleatorizados y controlados, así como en resultados de revisiones bibliográficas que aborden la relación entre la diabetes y el tratamiento cardiorenoprotector como factor pronóstico de la enfermedad.

Los criterios de selección para los estudios incluyeron:

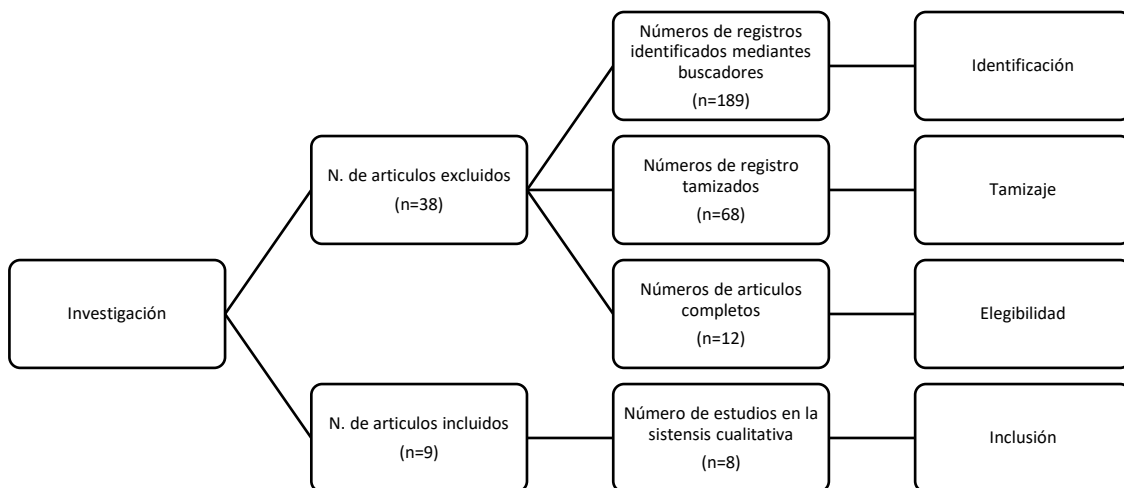
- Investigaciones o ensayos que abordaran la relación entre la diabetes y las enfermedades cardiovasculares y renales.
- Periodo de publicación dentro de los últimos 15 años.
- Tamaño de la muestra significativo.
- Publicaciones en revistas o sociedades relevantes e indexadas.

Se aplicaron criterios de exclusión que incluyeron:

- Falta de descripción clara de la investigación.
- Muestras con tamaños muy pequeños.
- Estudios con antigüedad considerable.

La revisión de la literatura arrojó un total de 40 estudios que cumplían con los criterios establecidos. Estos estudios proporcionaron información valiosa sobre los mecanismos de acción de los Inhibidores SGLT2, sus efectos a nivel renal y cardiovascular, y su comparación con otros hipoglucemiantes. Los resultados obtenidos a través de esta metodología ofrecen una base sólida para comprender y evaluar la eficacia de los Inhibidores SGLT2 en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, contribuyendo así a una mejor comprensión de su papel en el manejo clínico de esta enfermedad.

Flujo de estudios:



Fuente: Propia.

3. Resultados

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica caracterizada por la presencia de niveles elevados de glucosa en sangre, asociada al rápido aumento del sobrepeso y la obesidad (4). Algunas complicaciones incluyen problemas en pequeños vasos sanguíneos, conocidas como complicaciones microvasculares, que afectan los ojos, riñones y nervios de los pies. También pueden existir complicaciones macrovasculares, que comprometen al corazón, cerebro y/o arterias incluyen (5): Tabla 1.

Tabla 1. Principales complicaciones de la diabetes

Complicación	Incremento del riesgo	Precauciones antes y después de realizar actividad física
Neuropatía diabética (sensitiva y motora)	Lesiones en los pies y osteoarticulares	Utilizar medias claras de algodón sin costuras o del revés y calzado deportivo adecuado, auto-examinarse los pies todos los días, especialmente luego de la actividad. Realizar actividades de bajo impacto. En presencia de lesiones (úlceras) en los pies, practicar actividad física sentado para evitar el apoyo
Neuropatía diabética (autonómica)	Hipotensión luego del ejercicio físico, hipoglucemias desapercibidas.	Requiere evaluación previa y seguimiento por cardiología. Evitar cambios bruscos de posición y temperatura, no zambullirse de cabeza a la piletta. Monitoreo frecuente de la glucemia (antes, durante y/o después del ejercicio) en quienes utilizan medicación con riesgo de hipoglucemias.
Nefropatía (albuminuria A2 o A3)	Valores falsamente aumentados de albuminuria	La actividad física puede aumentar de forma transitoria la excreción urinaria de proteínas. Por ello se aconseja evitar actividad física las 48 hs previas a la medición de albúmina en orina.
Retinopatía Retinopatía proliferativa	Hemorragia vítrea.	En presencia de retinopatía diabética proliferativa o retinopatía diabética no proliferativa severa, se contraindica la realización de actividad física aeróbica vigorosa o ejercicios de fuerza muscular (maniobras de valsalva) o de impacto, y movimientos bruscos de la cabeza, hasta que la retinopatía se trate y estabilice.
Enfermedad cardiovascular isquémica cardíaca, cerebral o periférica	Isquemia.	Requiere evaluación previa y seguimiento por cardiología

Fuente: Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) -Ministerio de Salud Argentina 2019-³³.

- a) Retinopatía diabética: La DM mal controlada puede provocar en los ojos varias enfermedades, como el glaucoma, cataratas y retinopatía diabética. La retina es la capa más interna y delicada del globo ocular, y si no se trata, puede llegar a la ceguera
- b) Nefropatía: La enfermedad renal en diabéticos se caracteriza por hipertensión de la arteria renal y daño a los glomerulos y tubulos proximales. El tratamiento para prevenir la progresión o restituir la función renal se basa en farmacológico, diálisis y, en último caso, trasplante renal

- c) Neuropatía: Las complicaciones microvasculares de la diabetes pueden afectar los nervios de los pies, lo que puede causar dolor, parestesia y discapacidad para caminar. El tratamiento implica el uso de fármacos específicos para cada órgano afectado

La identificación de pacientes con alto riesgo y las medidas preventivas oportunas puede prevenir la ulceración por pie diabético, disminuir los costos por atención médica y disminuir la morbimortalidad (3)

Existen variantes de hipoglucemiantes, pero en la actualidad, existen los llamados Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2, (SGLT2), que según García-Arias et al. (6) los describe como una familia de proteínas transmembrana que actúan como cotransporte en la membrana celular, el cual transfieren sodio mediante un gradiente electroquímico al interior de la célula junto con hexosaminas (glucosa). El primer paso en la reabsorción de la glucosa de la orina implica el transporte de glucosa desde los túbulos a los capilares peritubulares a través de las células epiteliales tubulares (7). Esto se logra con la familia de cotransportadores sodio-glucosa (SGLT). Los SGLT incluyen una gran variedad de proteínas de membrana que actúan en el transporte de glucosa, aminoácidos, vitaminas, iones y osmolitos a través de la membrana del borde en cepillo de los túbulos renales proximales, así como el epitelio intestinal (8).

El SGLT de mayor prevalencia e importancia funcional en el riñón es SGLT2. Esto explica por qué este transportador, que se encarga del 90% de la reabsorción de la glucosa en el riñón, se ha convertido en centro de gran interés en el ámbito de la diabetes. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2) es responsable de la reabsorción de la mayor parte de la glucosa filtrada por el riñón 5. Los inhibidores con especificidades variables para estos transportadores (dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina) pueden disminuir la tasa de absorción intestinal de glucosa y aumentar la eliminación renal de glucosa en la orina. En la actualidad existen tres inhibidores de SGLT2 aprobados por la FDA y en Europa (dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina); mientras que en Asia se han aprobado tofogliflozina y luseogliflozina (9),(10). Tabla 2 y 3.

Tabla 2. Principales características de las ISLT2

Grupo	Mecanismo de acción	Disminución HbA1c	Riesgo hipoglucemia	Peso corporal	Otras consideraciones
iSGLT2 Empagliflozina Canagliflozina	Reduce reabsorción de glucosa a nivel renal aumentando la glucosuria	0,4 a 0,7 %	Bajo	Desciende	Pueden aumentar el efecto diurético de las tiazidas y los diuréticos de asa e incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión. Utilizar con precaución en personas mayores de 75 años y evitar en mayores de 85, por el riesgo aumentado de hipovolemia. No combinar con diuréticos de asa (ej. Furosemida). Canagliflozina: aumenta el riesgo de amputación. CI • Embarazo y lactancia • Cetoacidosis diabética
CI: contraindicaciones iSGLT2: inhibidor del receptor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (empagliflozina o canagliflozina).					

Fuente: Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2). Ministerio de Salud Argentina 2019 ³³.

Tabla 3 Fármacos antidiabéticos: posología y efectos adversos

Grupo	Dosis y forma de administración	Efectos adversos
iSGLT2 Empagliflozina Canagliflozina	Empagliflozina: 10 mg a 25 mg/día. Se administra 1 vez al día con o sin alimentos. Canagliflozina: 100 a 300 mg/día. Se administra 1 vez al día preferentemente antes de la primera comida.	*Infecciones genitales por Cándida. * Infecciones urinarias. *Depleción de volumen (hipotensión, hipotensión ortostática). También se describen: • fascitis necrotizante del periné o gangrena de Fournier, • cetoacidosis diabética normoglucémica e • infecciones urinarias graves

Fuente: Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2). Ministerio de Salud Argentina (2019)³⁰.

En relación con el mecanismo de acción renal de los SGLT2 autores como Braunwald E. Gliflozins (2022) refiere que Los SGLT2 tiene propiedades de baja afinidad y alta capacidad y se encuentran casi exclusivamente en las células epiteliales del túbulo renal proximal, donde es responsable de más del 90% de la reabsorción de glucosa y del 65% de la reabsorción de sodio. Estos están acoplados a la proteína accesoria MAP17, que se requiere para el transporte de glucosa, y están codificados por genes de la familia SLC5A (5).

Los inhibidores del SGLT2 son fármacos capaces de inhibir en un determinado porcentaje, próximo a un 50%, la reabsorción renal de glucosa, impidiendo el paso de

esta desde la luz del túbulo proximal renal al interior celular. El resultado de dicha inhibición es un aumento en la cantidad de sodio y glucosa, que alcanzan segmentos más distales de la nefrona (9-10). El sodio resulta parcialmente atrapado en el asa de Henle y en el túbulo distal, que funcionan según el principio de carga: si aumenta la llegada de sodio aumenta la reabsorción de este (11), (10).

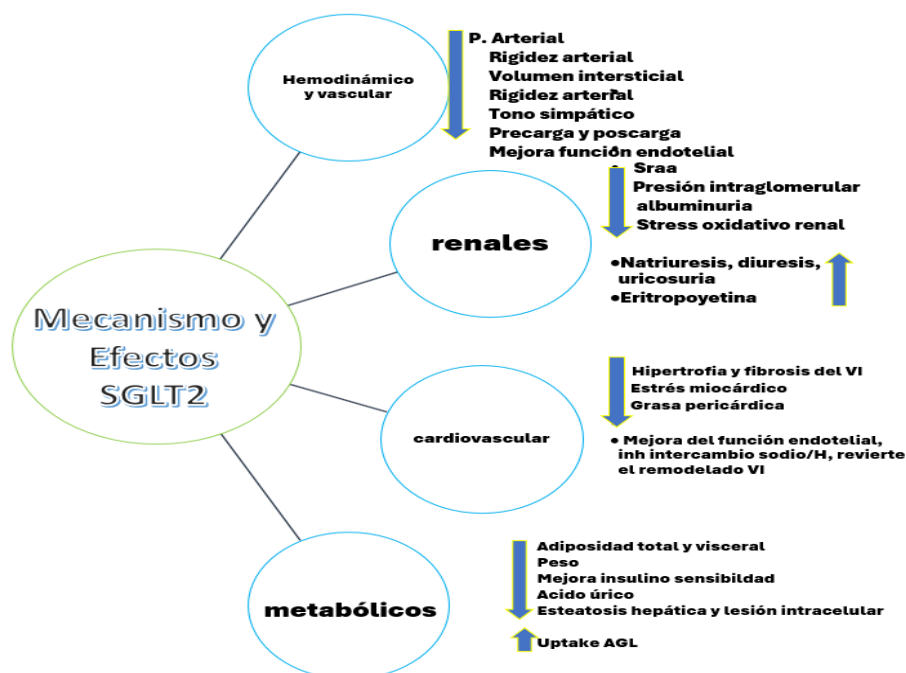
Siguiendo el párrafo anterior, a consecuencia de que la glucosa no tiene transportadores efectivos en el resto de la nefrona, la misma se excreta en la orina, en este sentido, cobra fuerza lo comentado por los autores Morales-Olvera et al., en el que afirman que “los iSGLT2 tienen la capacidad de disminuir la glucosa de manera directamente proporcional a la tasa de filtrado glomerular” 10. El volumen de diuresis que arrastra depende de la presencia o ausencia de hormona antidiurética y de la concentración de solutos a nivel del intersticio medular y, en general, aumenta entre 500 y 2.000 ml más al día (12).

Respecto a la acción cardiovascular de los inhibidores de SGLT2 son un tratamiento efectivo y seguro como terapia adjunta en la insuficiencia cardíaca, lo que promueve estabilidad hemodinámica, permite corregir la sobrecarga de volumen, independientemente de los efectos de la hiperglucemia³. Por otro lado, Arroyo Rueda, de la sociedad de cardiología española (2021) al comentar sobre la investigación de Rangaswami et al, donde destacan los beneficios de la iSGLT2 a nivel cardiovascular, el mismo refiere que se ha aprobado indicaciones de protección cardiovascular independientes del control glucémico en un 30%, “siendo la empagliflozina el que más disminuye significativamente la mortalidad cardiovascular” (11).

Las células miocárdicas son capaces de generar energía a partir de distintos sustratos, como glucosa, ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos (10), por lo que los iSGLT2 pueden aumentar la generación de ATP en el miocardio y optimizar el metabolismo celular a partir de una mayor utilización de cuerpos cetónicos por las células miocárdicas. Verma y et al, en un estudio, documentó que el uso de empagliflozina en ratones aumenta de manera significativa los niveles de cetonas, tanto en ayuno como postprandial y que dicho aumento optimizaba la producción de ATP en el miocardio y se asociaba con una mejoría de la función ventricular (11).

Los efectos hemodinámicos favorables de los iSGLT2 están mediados por una serie de mecanismos que generan diuresis osmótica, natriuresis y reducción del volumen intersticial determinantes de una reducción en la precarga y poscarga ventricular; sumado a estos efectos, también se observó una significativa protección renal con reducción en los puntos finales analizados en diferentes estudios clínicos (12). Se han propuesto varios mecanismos en relación con los efectos hemodinámicos, renales, cardiovasculares y metabólicos de los iSGLT2 cómo se menciona en la Grafico 1.

Gráfico 1. Mecanismo de efectos de los ISGLT2



Fuente: Sociedad Argentina de Cardiología. 2020¹³. Realización propia.

Uno de los principales efectos a nivel cardíaco, es la inhibición del intercambiador de sodio-hidrógeno (NHE-1), consiste en la disminución de la concentración intracelular de sodio y calcio (marcadores de disfunción ventricular y falla cardiaca), protegiendo al corazón de la sobrecarga intracelular tóxica de Ca²⁺. Otros efectos adicionales se relacionan con el aumento de la sensibilidad a la insulina, absorción de glucosa en las células musculares, disminución de la gluconeogénesis y aumento de la cetogénesis (12). Adicionalmente, estimulan la reducción de peso debido a la pérdida de calorías a expensas de la glucosuria y teniendo un impacto favorable en la distribución de la grasa corporal por lo que contribuye a la mejora del funcionalismo cardiovascular. También se observaron, incrementos significativos del hematocrito y eritropoyesis de novo tanto en pacientes con o sin DM. Por otro lado, se fueron demostrado beneficios en la remodelación ventricular en pacientes con DM2 y enfermedad coronaria, con reducción de la masa del ventrículo izquierdo (VI) y una mejora en la función diastólica (13). En los modelos experimentales los inhibidores de SGLT2 han demostrado disminuir la progresión de la miocardiopatía hipertrófica, la interacción de los inhibidores de SGLT2 y NHE3 son proporcionales en el corazón y en los riñones; sin embargo, no hay receptores de SGLT2 presentes en el corazón humano. No obstante, la actividad cardiaca de NHE3 se ha visto incrementada en modelos animales con insuficiencia cardiaca, lo que aumenta el sodio intracelular en los cardiomiocitos y de calcio a través de la acción de los NHE3, que se traduce en miocardiopatía y fibrosis. Baartscheer y su grupo, refieren que la acción de la empagliflozina inhibe los NHE3, lo que resulta en la reducción del calcio intracelular, lo que a su vez evita el estrés oxidativo que lleve a remodelamiento, disfunción sistólica e insuficiencia cardiaca (14).

4. Discusión

Parte de esta investigación trata de los efectos protectores cardiorrenales de los inhibidores de SGLT2 en los diabéticos sin desestimar el resto de sus facultades. En este sentido, en área de cardiología ha tenido efectos, tal como es en el caso de la insuficiencia cardíaca (IC), la cual es una comorbilidad y una causa común de hospitalización en pacientes con diabetes tipo 2, lo que presenta una alta necesidad médica de terapias efectivas. Las guías publicadas por la Sociedad Europea de Cardiología en 2012 y en colaboración con la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) en 2013 reconocieron la falta de evidencia adecuada sobre la seguridad y eficacia de los medicamentos utilizados para tratar la diabetes en pacientes con insuficiencia cardíaca, así como la necesidad de realizar más investigaciones sobre si las terapias para reducir la glucosa pueden reducir la progresión de la insuficiencia cardíaca (15).

Así tenemos los estudios pivotaes EMPAREG, CANVAS, DECLARE y CREDEANCE. Luego el EMPEROR reduced y a DAPA HF. Estos estudios han sido de gran relevancia en el manejo de enfermedades cardiovasculares y arterioesclerótica y que vinculan a las SGLT2; tal es el caso de la EMPAREG OUTCOME, fue un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y a largo plazo realizado en más de 7.000 pacientes de 42 países con diabetes de tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida, en función a efecto de la empagliflozina, el cual proporcionó una reducción del 38 % en el riesgo relativo de muerte de origen cardiovascular, una reducción del 35 % en el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y una reducción del 14 % en el riesgo relativo de CCG-3P (complicaciones CV graves de 3 puntos,: muerte por causas CV, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal (3-P MACE en inglés. Major Adverse Cardiovascular Events) (16)

Por otro lado, estaba el CANVAS, este evaluó la eficacia, seguridad y durabilidad de canagliflozina en más de 10 mil pacientes con diabetes tipo 2, con historial previo de enfermedad cardiovascular o con al menos dos factores de riesgo cardiovasculares, el cual reduce el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en 33%, además de reducir en 14% el riesgo combinado de mortalidad cardiovascular, infarto al miocardio no fatal, o accidente cerebrovascular. El mismo demostró los efectos protectores renales, retrasando la progresión de albuminuria y reduciendo en 40% el riesgo de desenlaces compuestos renales clínicamente importantes (tales como muerte renal, terapia de reemplazo renal y la no-disminución de la tasa de filtrado glomerular estimado) (17). El ensayo DECLARE-TIMI 58, que presentó 17.160 pacientes en el que concluyó que la Dapagliflozina no redujo los efectos cardiovasculares en los pacientes de bajo riesgo, pero si en los pacientes de alto riesgo, que incluía pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y pacientes con infarto de miocardio previo 15. En el estudio DECLARE-TIMI 58 la proporción de pacientes incluidos con enfermedad

cardiovascular establecida fue de 41%, menor que en el estudio EMPAREG OUTCOME (99%), y que en el estudio CANVAS (más del 60%). Se trata de pacientes con menor carga de enfermedad cardiovascular y con menor carga de enfermedad renal, dado que se excluyeron los pacientes con aclaramiento renal < 60 ml/min 16,17. Reflejo de estas diferencias, la mortalidad CV en el grupo placebo del estudio DECLARE-TIMI 58 fue menor que la del grupo placebo del estudio EMPAREG OUTCOME (19), (21)

También está el estudio CREDENCE, estudió 4.401 pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular asociado a enfermedad renal con albuminuria, el mismo fue ensayo aleatorizado, doble ciego, asignado a pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica albuminúrica, el cual recibieron canagliflozina, en una mediana de seguimiento de 2,62 años, el estudio demostró reducción de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE), hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular (22)

Aunque los estudios no sean del todo comparables, el estudio DECLARE-TIMI 58 revalida los beneficios en reducción de ingresos por IC y en nefroprotección en una población de pacientes más amplia y con menor carga de enfermedad 20. Al margen de que no se alcance el criterio de superioridad frente a placebo en la reducción de eventos CV, el estudio DECLARE-TIMI 58 debe considerarse un estudio positivo, que refuerza el papel de este tipo de fármacos en la mejoría del pronóstico de pacientes con DM tipo 2. El estudio despeja además ciertas dudas de seguridad como el aumento de amputaciones reflejado en el estudio CANVAS.

En relación con esto, el autor Fitchett et al., realiza un metanálisis en relación a los SGLT2 12, el cual no se demostró ningún beneficio sobre la hospitalización por insuficiencia cardíaca o la muerte con un control de glucosa más intensivo frente a menos intensivo. Además, no se ha demostrado que los medicamentos específicos para reducir la glucosa mejoren los resultados de la insuficiencia cardíaca y, de hecho, algunos pueden tener efectos nocivos.

En contraste a lo mencionado, los autores Packer et al. 21 y Vallon 22 coinciden en describir el efecto renal en pacientes con IC, al respecto, se extrae de sus investigaciones que en el túbulo proximal los inhibidores de SGLT2 interactúan de manera coadyuvante con el cotransportador sodio hidrógeno (NHE3), responsable de la reabsorción tubular de sodio, que está implicado en la resistencia a los diuréticos y los péptidos natriuréticos endógenos. Los inhibidores de SGLT2 favorecen la excreción de bicarbonato con incremento en la acidemia, además de permitir natriuresis, obteniendo disminución del volumen intravascular, lo que se correlaciona con descenso del estrés en la pared cardíaca, disminuyendo la progresión de la insuficiencia cardíaca (figura 1).

Figura 1. Mecanismo de acción pleiotrópico de los inhibidores de SGLT2.



Fuente: Kurczynski et al. (2022)³⁴.

En el estudio EMPA-HEART se observó un beneficio en la remodelación ventricular en pacientes con DM2 y enfermedad coronaria, con reducción de la masa del ventrículo izquierdo (VI) y una mejora en la función diastólica. Todos estos hallazgos fisiopatológicos, moleculares, morfológicos y clínicos generaron la hipótesis de un efecto beneficioso de los iSGLT2 en pacientes con IC, independientemente de la presencia de DM2 (25), (39).

Por otra parte, tenemos al estudio EMPEROR-Reduced, el mismo viene a completar la información que ya teníamos del DAPA-HF. En una población de pacientes con una ICrFEVI (insuficiencia cardiaca + fracción de eyección de ventrículo izquierdo) más evolucionada, con menor fracción de eyección ventrículo izquierdo (FEVI), del mismo se obtiene claros y muy precoces beneficios en la reducción de la mortalidad cardiovascular y hospitalización por IC, proporciona una evidencia directa de que empagliflozina es eficaz en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida. Sus resultados, sumados a los obtenidos con dapagliflozina en el estudio DAPA-HF, nos confirman el papel de los iSGLT2 como uno de los pilares terapéuticos en esta patología, independientemente de la presencia o no de diabetes (26)

Los efectos beneficiosos en los riñones también se observaron en todo el espectro de la función renal de los SGLT2, es por ello, que en el ensayo EMPEROR-Reduced (2022) en su investigación de la empagliflozina, fue el primero en mostrar una reducción significativa en el desarrollo o empeoramiento de la función renal, definida como la combinación de duplicación del nivel de creatinina sérica, aumento de la albuminuria, inicio de terapia de reemplazo renal, o muerte por enfermedad renal. Este criterio de valoración se redujo (índice de riesgo, 0,61; IC del 95 %, 0,53 a 0,70) (27), (28), (8)

El estudio clínico “Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (DAPA-HF)” se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y fracción de

eyección reducida (HF_rEF); El estudio DAPA-HF es el primero con un iSGLT2 enfocado desde el punto de vista cardiovascular y con criterios de inclusión y puntos finales clásicos de estudios de insuficiencia cardiaca (por ejemplo casi idénticos al estudio PARADIGM) 26. El hecho de ser un estudio de IC nos brinda información fiable acerca de la FEY y la medición de biomarcadores (BNP) a diferencia de otros ensayos clínicos con nuevos antidiabéticos. La dapaglifozina redujo 30% la aparición de IC y 18% la mortalidad por cualquier causa con un NNT de tan solo 21 pacientes con sólo 18.2 meses de seguimiento. Las curvas de eventos se separan rápidamente, al mes de tratamiento activo, en línea con una mejoría hemodinámica (29).

El autor Vañez-Muñoz hace referencia en los estudios como PARADIGM-HF, DAPA-HF y EMPEROR-Reduced, estableciendo comparaciones, el cual menciona en base a la dapaglifozina, que la misma también mantenía un beneficio consistente en las 4 categorías de Presión arterial sistólica basales 10. Lo más trascendente del estudio es la ampliación de los hallazgos de DAPA-HF, informando también los efectos renales de acuerdo con la Presión arterial sistólica (PAS). Por otro, lado la PAS basal no influyó en la reducción del deterioro de la función renal por empaglifozina, con una reducción constante de los eventos renales compuestos a lo largo de la PAS basal, por lo que los efectos de la empaglifozina en la pendiente de la TFG_e y los criterios de valoración combinados renales fueron concordantes y no fueron diferentes entre los subgrupos de PAS (30)

En sintonía con lo mencionado por el autor, el mismo reconoce que el estudio EMPEROR-Reduced es trascendente, ya que incluyó pacientes con TFG_e tan baja como 20 ml/min/1,73 m² y PAS tan baja como 100 mmHg al inicio del estudio, lo que implica subgrupos de pacientes más vulnerables, que estudios previos como el CREDENCE en diabéticos, con resultados similares en las reducciones de eventos renales en todas las categorías de PAS, pero siendo la PAS inferior incluida de 130 mmHg. Por lo tanto, “este análisis nos permite ampliar la evidencia y seguridad para el uso de inhibidores de SGLT2 a pacientes con IC-Fe_r y PAS < 110 mmHg, incluso con la reducción de eventos renales” (13), (28)

López-Azor García (2021) en relación con la investigación de Dr. Milton Packer, en relación a eritropoytina, al desgrana el efecto sobre la eritropoyesis de los iSGLT2, donde refiere que el miocardio no expresa SGLT2:

El efecto de los iSGLT2 sobre el corazón es indirecto, en donde el beneficio cardiovascular de los iSGLT2 no parece depender de su acción hipoglucemiante, natriurética, nefroprotectora, ni de la estimulación del metabolismo aeróbico, y sí se ha relacionado de forma consistente con su actividad para estimular la eritropoyesis a través de la acción de la eritropoyetina (31)

Existen otros estudios significativos, como lo son el estudio EMPEROR-Preserved, con empaglifozina, el cual fue el primero en lograr un beneficio significativo en el PFP,

predominantemente a expensas de la reducción de internaciones por Insuficiencia Cardíaca y el estudio DELIVER, el cual fue diseñado para evaluar si la dapagliflozina es igualmente efectiva, demostrando un probable efecto de clase en insuficiencia cardíaca; en estos el estudio DELIVER demostró beneficio en el tratamiento de pacientes con IC con una fracción de eyección (FEy) >40% y en concordancia con los resultados obtenidos en el estudio EMPEROR-Preserved, demostró un efecto de clase de los iSGLT2 en todos los fenotipos de IC, predominantemente a expensas de reducción de internaciones por esta esta enfermedad (32)

Se hace evidente que ISGLT2 en varias células cardíacas modula muchos de los importantes mecanismos celulares subyacentes que se ha documentado que contribuyen a patologías cardíacas como hipertrofia, insuficiencia cardíaca, disfunción diastólica y arritmias. Especialmente durante el tratamiento con mediadores asociados a la enfermedad, como estresores inflamatorios (citocinas, lipopolisacáridos y metabólicos (hiperglucemia, alto contenido de grasas, bajo nivel de oxígeno, isquemia, acidosis), los ISGLT2 pudieron reducir las alteraciones patológicas impuestas en entidades fisiológicas como la homeostasis iónica, estado redox, metabolismo y función cardíaca (19)

Si bien aún queda mucho por entender acerca de los diversos factores que determinan cómo los ISGLT2 actúan en la célula cardíaca, la mayoría de los estudios demuestran a las claras los efectos cardíacos directos de estos ISGLT2, especialmente en condiciones patológicas (de estrés), estando estos efectos mediados por una alteración del sodio intracelular (29).

5. Conclusiones

La diabetes mellitus (DM) es una epidemia mundial relacionada con el rápido aumento del sobrepeso y la obesidad, en torno a esto, la diabetes se puede tratar y sus consecuencias se pueden evitar o retrasar con dieta, actividad física, medicación y tratamientos regulares para las complicaciones, es por ello que fue parte de las motivación de este estudio, en los cuales se incluyeron 9 estudios de evidencia científica proveniente de ensayos clínicos aleatorizado de calidad adecuada, el cual muestra que el uso de ISGLT2 sola o combinada con otros hipoglucemiantes y sumada al tratamiento habitual es mejor que el placebo para el desenlace combinado de prevención. La DM es una enfermedad cuya complejidad se ha visto ampliada a la luz de la progresión de los descubrimientos modernos, lo que nos ayuda al abordaje de la resolución de los problemas de las futuras generaciones.

Los ensayos de seguridad cardiovascular de nuevos fármacos antidiabéticos han demostrado, en algunos casos, efectos beneficiosos en la reducción de los eventos cardiovasculares, por lo que, los inhibidores del cotransporte sodio/glucosa (ISGLT2), demostraron una reducción en la hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC) y

mortalidad cardiovascular en las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), en concordancia con lo comenta la sociedad argentina de cardiología en su portal.

Todos estos hallazgos fisiopatológicos, moleculares, morfológicos y clínicos generaron la hipótesis de un efecto beneficioso de los iSGLT2 en pacientes con IC, independientemente de la presencia de DM2, de los cuales el empagliflozina es el único que disminuye significativamente la mortalidad cardiovascular, y el que más se reduce es la insuficiencia cardiaca.

En cuanto a los beneficios renales, estos fármacos también han demostrado de forma constante un enlentecimiento de la pérdida de función renal, sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos mencionados son diversos y aún faltarían más estudios para dar una conclusión estandarizada. Y en relación grado de ERC, el impacto es variable, con base al momento de inclusión en los diferentes ensayos: más leve en los pivotaes, el cual, el que obtuvo más beneficios fue el dapagliflozina en pacientes con ERC sin diabetes, en base a varios subanálisis, los beneficios cardiovasculares y renales parecen mayores en pacientes de más riesgo.

En relación con los fármacos y los estudios, tanto empagliflozina como canagliflozina redujeron en sus respectivos estudios el objetivo combinado, y empagliflozina redujo además la mortalidad cardiovascular. Ambos fármacos redujeron significativamente los ingresos por insuficiencia cardiaca y han demostrado un beneficio en términos de nefroprotección. Los estudios de dapagliflozina evidencia proveniente de los diferentes ensayos clínicos aleatorizado muestra que el uso de sola o combinada con otros hipoglucemiantes y sumado al tratamiento habitual es superior al placebo, para el desenlace combinado de disminución sostenida en la tasa de filtrado glomerular estimada de al menos 50%, enfermedad renal en etapa terminal o muerte por causas renales o cardiovasculares, en pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica.

Los estudios acuerdan que son los únicos diuréticos conocidos que actúan en el túbulo proximal, este efecto natriurético causa retroalimentación túbulo-glomerular al aumentar el envío de sodio a la mácula densa en el aparato yuxtaglomerular, lo cual conlleva vasoconstricción de la arteriola renal aferente y disminución de la presión intraglomerular con la consecuente reducción de la hiperfiltración glomerular, por lo que explicaría su efecto renoprotector.

Esta investigación científica resume la literatura actual sobre los efectos protectores cardiorrenales con inhibidores de SGLT2 y revisa las posibles vías que pueden impulsar estos beneficios y resume la literatura sobre los efectos en pacientes con diabetes tipo 2, en cuanto a esto los estudios han confirmado sus efectos altamente beneficiosos sobre el sistema cardiovascular y sus efectos cardioprotectores y renales.

6. Referencias bibliográficas

1. Infobase. Los casos de diabetes en América Latina crecerán el 180% para 2050, según un estudio en The Lancet [internet]; [Consultado 03/12/23]. Disponible en: <https://www.infobae.com/america/ciencia-america/2023/06/22/los-casos-de-diabetes-en-america-latina-creceran-el-180-para-2050-segun-un-estudio-en-the-lancet/>
2. Francia 24, La mitad de los diabéticos en América Latina viven sin acceso a la insulina, [Consultado 03/07/23]. Disponible en: <https://www.france24.com/es/programas/salud/20211112-diabetes-america-latina-diagnostico-insulina>
3. Valero, Kattyuska et al, Complicaciones microvasculares de la diabetes. Rev. Venez. Endocrinol. Metab. vol.10 supl.1 Mérida oct. 2012
4. INDEC. 4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos. Encuesta. Ciudad Autónoma de Buenos: Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación, Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación [internet]; 2019. [Consultado 03/07/23]. Disponible en: https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf
5. OMS. Enfermedades cardiovasculares [internet]; [Consultado 03/07/23]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
6. Ministerio de la salud Argentina. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) [internet].MSA; [Consultado 03/07/23]. 34(6). Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-01/guia-nacional-practica-clinica-diabetes-mellitus-tipo2_version-abreviada.pdf
7. Kaplan, A., Abidi, E., El-Yazbi, A. et al. Impacto cardiovascular directo de los inhibidores de SGLT2: mecanismos y efectos. Fallo cardíaco Rev.[internet].SciELO 2018 May; [Consultado 20/07/23]. 23(2). Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v34n6/0186-4866-mim-34-06-924.pdf>
8. Braunwald E. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease. N Engl J Med [internet]. Pubmed 2022 May 26; [Consultado 20/07/23]. 386(21):2024-2034. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35613023/>
9. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes.. Lancet Diabetes Endocrinol [internet] . Pubmed 2013 Dec; [Consultado 20/07/23]. 2(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24622320/>
10. Morales-olvera D, Obregón-Aguilar A, Pérez-Mendoza. iSGLT2 y su potencial efecto nefroprotector en pacientes con diabetes mellitus 2. Med. interna Méx. [internet]. 2017. [consultado 21/07/23]; vol.33, (n.4) pp.503-510. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662017000400503

11. Arroyo rueda, David. Mejoría del pronóstico cardiaco y renal con los nuevos agentes antidiabéticos [internet]. Sociedad española de cardiología; 15 de agosto 2021. [Consultado 21/07/23]; Disponible en: <https://secardiologia.es/blog/12117-mejoria-del-pronostico-cardiaco-y-renal-con-los-nuevos-agentes-antidiabeticos>
12. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. Diabetologia [internet]. Epub 2018 Aug 22. [Consultado 21/07/23]; 61(10):2108-2117. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30132036/>
13. Forte. E. iSGLT2 en la insuficiencia cardíaca: Una mirada al estudio DAPA-HF. Mecanismo de efectos de los ISGLT2. Sociedad argentina de cardiología. [internet]. 2020. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/glosario/diabetes>
14. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RC, Fiolet JW, Stienen GJ, Coronel R, Zuurbier CJ. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. Diabetologia [Internet]. 2017 Mar; [Consultado 22/07/23]; 60(3):568-573.App. 568-573. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27752710/>
15. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail [internet]. 2012 Aug; [Consultado 21/07/23]; 14(08). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22611136/>
16. Piqueras Flores, J. Resultados sobre insuficiencia cardiaca de empaglifozina: resultados del ensayo EMPA-REG OUTCOME. [Internet]. 2016 ; [Consultado 22/07/23]; disponible en: <https://secardiologia.es/blog/7812-resultados-sobre-insuficiencia-cardiaca-de-empaglifozina-resultados-del-ensayo-empa-reg-outcome>
17. Lanas, F. Estudio CANVAS: Canagliflozina en Diabetes y eventos cardiovasculares. [Internet]. 2017 agosto; [Consultado 22/07/23]; disponible en: <https://www.siacardio.com/editoriales/prevencion-cardiovascular/estudio-canvas-canagliflozina-en-diabetes-y-eventos-cardiovasculares/>
18. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med [Internet]. 2019 Jan; [Consultado 22/07/23]; 380(4):347-357. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415602/>

19. Verma S, Mazer CD, Fitchett D, Inzucchi SE, Pfarr E, George JT, Zinman B. Empagliflozin reduces cardiovascular events, mortality and renal events in participants with type 2 diabetes after coronary artery bypass graft surgery: subanalysis of the EMPA-REG OUTCOME® randomised trial. *Diabetologia* [Internet]. 2018 Aug; [Consultado 23/07/23]; 61(8):1712-1723. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29777264/>
20. Mosenzon O, Wiviott SD, Heerspink HJL, Dwyer JP, Cahn A, Goodrich EL, Rozenberg A, Schechter M, Yanuv I, Murphy SA, Zelniker TA, Gause-Nilsson IAM, Langkilde AM, Fredriksson M, Johansson PA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS, Raz I. The Effect of Dapagliflozin on Albuminuria in DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care* [Internet]. 2021 Aug; [Consultado 23/07/23]; 44(8):1805-1815. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34233928/>
21. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. [internet]. 2016 May; [Consultado 22/07/23]; 37(19). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26819227>
22. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* [internet]. 2019 Jun 13; [consultado 25/07/2023]; 380(24):2295-2306. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30990260/>
23. Magavern E, Khong TK. Effect of dapagliflozin on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Drug Ther Bull* (Internet). 2021 Feb; [Consultado 23/07/23] 59(2):22-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415602/>
24. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure: Proposal of a Novel Mechanism of Action. *JAMA Cardiol*. [Internet]. 2017 Sep; [Consultado 22/07/23]; 9(2): 1025-1029. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28768320/>
25. Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus.. *Annu Rev Med* [Internet]. 2015 Dec. [Consultado 22/07/23]; 66: 255-270 Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-med-051013-110046>
26. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ,

- Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. [Internet] N Engl J Med. 2020 Oct 8; [Consultado 23/07/23]; 383(15):1413-1424. Epub 2020 Aug 28. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32865377/>
27. Duan XY, Liu SY, Yin DG. Comparative efficacy of SGLT2 inhibitor and glucagon-like peptide 1 receptor agonists interventions on cardiorenal outcomes in type 2 diabetes patients: A network meta-analysis based on cardiovascular or renal outcome trials. *Medicine (Baltimore)*. [Internet]. 2022 Jul; [Consultado 22/07/23]; 100(30). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34397684/>
28. Böhm M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Mahfoud F, Brueckmann M, Jamal W, Ofstad AP, Schöler E, Ponikowski P, Wanner C, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin Improves Cardiovascular and Renal Outcomes in Heart Failure Irrespective of Systolic Blood Pressure. *J Am Coll Cardiol*. [Internet]. 2021 Sep 28; [Consultado 22/07/23]; 78(13):1337-1348. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34556320/>
29. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Nov 21; [Consultado 20/07/23] 381(21):1995-2008. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31535829/>
30. Vañez Muñoz, A. Empagliflozina reduce eventos cardiovasculares y renales en la IC-Fer, independientemente de la PAS. [internet]. Sociedad española de cardiología; 24 de septiembre 2021. [Consultado 21/07/23]; Disponible en: <https://secardiologia.es/blog/12802-empagliflozina-reduce-eventos-cardiovasculares-y-renales-en-la-ic-fer-independientemente-de-la-pas>
31. López-Azor García, Juan Carlos. ¿El beneficio clínico de los iSGLT2 en la IC reside en su efecto sobre la eritropoyesis?. [Internet]. Sociedad española de cardiología; 23 de agosto 2021. [Consultado 23/07/23]; Disponible en: <https://secardiologia.es/blog/12749-el-beneficio-clinico-de-los-isgl2-en-la-ic-reside-en-su-efecto-sobre-la-eritropoyesis>
32. Tenezaca, J. Revisión de artículo: Dapagliflozina en la insuficiencia cardiaca levemente reducida y preservada. [Internet]. Sociedad argentina de cardiología;

- septiembre 7, 2022 [Consultado 10/09/23]; Disponible en: <https://www.sac.org.ar/consejos-cientificos/revision-de-articulo-dapagliflozina-en-la-insuficiencia-cardiaca-levemente-reducida-y-preservada/>
33. Ministerio de la salud argentina. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2). [Internet]. 2021. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-01/guia-nacional-practica-clinica-diabetes-mellitus-tipo2_version-abreviada.pdf
34. Kurczyński, D.; Hudzik, B.; Jagosz, M.; Zabierowski, J.; Nowak, J.; Tomasik, A.; Badziński, A.; Rozentryt, P.; Gąsior, M. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors-from the Treatment of Diabetes to Therapy of Chronic Heart Failure. *J. Cardiovasc. Dev. Dis* [Internet]. 2022; [Consultado 23/07/23] 9 (7): 225. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2308-3425/9/7/225#metrics>
35. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Nov 26; [Consultado 20/07/23] 373(22):2117-28. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26378978/>
36. Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, Correa-Rotter R, Greene T, Hou FF, Lindberg M, McMurray J, Rossing P, Toto R, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Investigators. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. [internet]. 2020 Feb 1; [consultado 25/07/2023]; 35(2):274-282. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32030417>
37. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Oct 8; [Consultado 20/07/23] 383(15):1413-1424. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2022190>
38. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [internet]. 2017 Aug 17; [consultado 25/07/2023]; 377(7):644-657. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28605608/>
39. Verma S, Mazer CD, Yan AT, Mason T, Garg V, Teoh H, Zuo F, Quan A, Farkouh ME, Fitchett DH, Goodman SG, Goldenberg RM, Al-Omran M, Gilbert RE, Bhatt DL, Leiter LA, Jüni P, Zinman B, Connelly KA. Effect of Empagliflozin on Left

Ventricular Mass in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *Circulation* [Internet]. . 2019 Nov 19; [Consultado 22/07/23]; 140(21):1693-1702. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31434508/>

40. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, Ng SYA, Sammons E, Zhu D, Hill M, Stevens W, Wallendszus K, Brenner S, Cheung AK, Liu ZH, Li J, Hooi LS, Liu W, Kadowaki T, Nangaku M, Levin A, Cherney D, Maggioni AP, Pontremoli R, Deo R, Goto S, Rossello X, Tuttle KR, Steubl D, Petrini M, Massey D, Eilbracht J, Brueckmann M, Landray MJ, Baigent C, Haynes R. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* [internet]. 2023 Jan 12; [consultado 25/07/2023]; 388(2):117-127. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36331190/>