

**UNIVERSIDAD ALFONSO X EL SABIO**

**FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD**

**GRADO EN MEDICINA**



**UNIVERSIDAD  
ALFONSO X EL SABIO**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

***ACCIÓN DE LOS ISGLT EN LA DIABETES Y SUS BENEFICIOS EN LA INSUFICIENCIA  
CARDÍACA***

**AUTOR: AMAIUR LAKUNTZA UNTZILLA**

**TUTOR: BENITO GARCÍA DÍAZ**

**Junio de 2022**

## ÍNDICE

<b><i>GLOSARIO DE SIGLAS</i></b> .....	<b>3</b>
<b><i>1. RESUMEN</i></b> .....	<b>5</b>
<b><i>1. ABSTRACT</i></b> .....	<b>6</b>
<b><i>2. INTRODUCCIÓN</i></b> .....	<b>7</b>
<b><i>2.1 Diabetes</i></b> .....	<b>7</b>
<b><i>2.2 Insuficiencia cardiaca (IC)</i></b> .....	<b>7</b>
<b><i>2.3 Asociación entre diabetes mellitus y insuficiencia cardiaca</i></b> .....	<b>8</b>
<b><i>2.4 Receptor SGLT</i></b> .....	<b>9</b>
<b><i>2.5 Inhibidores de la SGLT</i></b> .....	<b>9</b>
<b><i>3. OBJETIVOS</i></b> .....	<b>10</b>
<b><i>4. MATERIAL Y MÉTODOS</i></b> .....	<b>11</b>
<b><i>4.1. Pregunta de estudio</i></b> .....	<b>11</b>
<b><i>4.2. Criterios de inclusión y exclusión</i></b> .....	<b>11</b>
<b><i>4.3 Búsqueda y selección de estudios</i></b> .....	<b>12</b>
<b><i>4.4 Extracción de la información</i></b> .....	<b>14</b>
<b><i>5. RESULTADOS</i></b> .....	<b>14</b>
<b><i>5.1.DAPA-HF</i></b> .....	<b>14</b>
<b><i>5.2 DEFINE-HF</i></b> .....	<b>16</b>
<b><i>5.3 DECLARE-TIMI 58</i></b> .....	<b>18</b>
<b><i>5.4 DETERMINE REDUCED</i></b> .....	<b>20</b>
<b><i>5.5 EMPEROR-REDUCED</i></b> .....	<b>20</b>
<b><i>5.6 EMPIRIAL REDUCED</i></b> .....	<b>22</b>
<b><i>5.7 SOLOIST-WHF</i></b> .....	<b>23</b>
<b><i>5.8 VERTIS CV</i></b> .....	<b>25</b>
<b><i>7.9 Guías clínicas</i></b> .....	<b>29</b>
<b><i>6. DISCUSIÓN</i></b> .....	<b>31</b>
<b><i>10. CONCLUSIÓN</i></b> .....	<b>33</b>
<b><i>11. BIBLIOGRAFÍA</i></b> .....	<b>34</b>

## **GLOSARIO DE SIGLAS**

6MWT: Prueba de marcha de 6 minutos

ACCF: American College of Cardiology Foundation

AHA: American Heart Association

ARA II: Receptores de la Angiotensina II

BB: Betabloqueantes

DAOH: Days Alive and Out of Hospital (número los días en vida y fuera del hospital)

DM: Diabetes Mellitus

EASD: European Association for the Study of Diabetes

ECV: Enfermedad Cardiovascular

FEVI: Fracción de Eyección

GWTG-HF: Get With the Guidelines-Heart Failure

HbA1c: Hemoglobina Glicada

HR: Hazard Ratio

HTA: Hipertensión Arterial

IC: Intervalo de Confianza

IC: Insuficiencia Cardíaca

IC-FER: Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Disminuida

IECA: Inhibidores de la Encima Angiotensina Convertasa

IL: Interleucina

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

iSGLT: inhibidores del co-transportador sodio-glucosa

KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

KCCQ-OSS: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire - Overall Summary Score

KCCQ-PLS: Kansas-City Cardiomyopathy Questionnaire-Physical Limitation Score

KCCQ-TSS : Kansas-City Cardiomyopathy Questionnaire -Total symptom Score

LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction

MACE: Evento Adverso Cardiovascular Mayor

NT-proBNP: N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B

NYHA: New York Heart Association

OR: Odds Ratio

OSS: Overall Summary Score

RR: Riesgo Relativo

SGLT: proteínas de transporte sodio-glucosa

TA: Tensión arterial

TFG: Tasa de Filtrado Glomerular

TFGe: Tasa de Filtrado Glomerular estimada

TNF: Factor de Necrosis Tumoral

## 1. RESUMEN

La diabetes mellitus (DM) y la insuficiencia cardíaca (IC) son la pandemia del siglo XXI. La diabetes corresponde a una enfermedad metabólica crónica que produce hiperglucemia, por otro lado, la insuficiencia es un cúmulo de manifestaciones producidas por fallo cardíaco, ambas tienen un efecto sinérgico sobre la otra.

Los fármacos que se iniciaron principalmente con un efecto hipoglucemiante en la DM y resultaron tener un efecto impactante en la IC fueron los inhibidores de la SGLT2. Son unos canales que se sitúan especialmente en el túbulo proximal del riñón, actúan evitando la absorción de sodio por lo que se elimina por la orina.

Los iSGLT2 se ven avalados actualmente en las *European Society of Cardiology Guidelines* tanto en la DM como en la IC con fracción de eyección reducida (IC-FER), por sus objetivos alcanzados. Los resultados de diferentes estudios generalmente observaron reducción en el riesgo de la primera hospitalización, del número de hospitalizaciones, de muerte por causas cardíacas, de muertes por cualquier causa, mejora de la calidad de vida, así como la función cardíaca en pacientes con IC con fracción de eyección reducida (IC-FER). Las gliflozinas alcanzaron beneficios independientemente del estado diabético. Asimismo, producían cambios saludables al disminuir el peso, el ácido úrico, estrés oxidativo, etc. No se debe obviar la posibilidad de ocasionar cetoacidosis o hipoglucemia como efecto secundario.

Por ello, se considera útil el empleo de los iSGLT en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y diabetes mellitus.

## 1. ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) and heart failure (HF) are the pandemic of the twenty-first century. Diabetes is a chronic metabolic disease that produces hyperglycemia, and, on the other hand, the failure is a cumulus of manifestations produced by heart failure, both have a synergistic effect on the other.

The medications that were mainly initiated with a hypoglycemic effect on DM and turned out to have a shocking effect on HF were SGLT2 inhibitors. They are canals that are located especially in the proximal tubule of the kidney, they act avoiding the absorption of sodium, so it is eliminated in the urine.

The iSGLT2 are currently endorsed in the European Society of Cardiology Guidelines in both DM and HF with reduced ejection fraction (HFrEF), for their objectives achieved. The results of different studies generally observed reduced risk of first hospitalization, number of hospitalizations, death from cardiac causes, deaths from any cause, improved quality of life as well as cardiac function in patients with HF with reduced ejection fraction. Gliflozines achieved benefits regardless of diabetic status. They also produced healthy changes by decreasing weight, uric acid, oxidative stress, etc. The possibility of causing ketoacidosis or hypoglycemia as a side effect should not be ignored.

Therefore, the use of iSGLTs in patients with heart failure with reduced ejection fraction and diabetes mellitus is considered useful.

## 2. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus y la insuficiencia cardiaca son dos enfermedades de las consideradas enfermedades crónicas no transmisibles por la OMS, con una morbi-mortalidad elevada y un gran impacto socio-sanitario a nivel mundial. Por lo que podemos afirmar que se han convertido en una epidemia del siglo XXI <sup>[1]</sup>. Tal es su importancia que datos del estudio ATLAS realizado por la Sociedad Europea de Cardiología <sup>[2]</sup>, estiman en base al trabajo de Lim et al. que las muertes asociadas a la enfermedad cardiovascular (ECV) y diabetes mellitus que el producto interior bruto de un país puede reducirse en un 6,77% en países con ingresos bajos-medios. <sup>[3]</sup>

### 2.1 Diabetes

La diabetes es una enfermedad metabólica crónica en la cual los niveles de glucosa en sangre se encuentran altos. A grandes rasgos podemos hacer dos subgrupos dentro de esta enfermedad; la tipo 1 y la tipo 2. En la tipo uno existe un déficit total o casi total de la insulina. En la tipo 2 la hiperglucemia puede deberse a distintas causas, así como aumento de producción de glucosa por el organismo, disminución de su uso o déficit de la hormona que regula la cantidad de glucosa penetrándola en las células.

Ambos tipos pueden producir alteraciones en diferentes órganos riñón, corazón, vasos, ojos... En algunas ocasiones es causa de mutilaciones, invidencia, fracaso renal terminal. <sup>[4]</sup>

### 2.2 Insuficiencia cardiaca (IC)

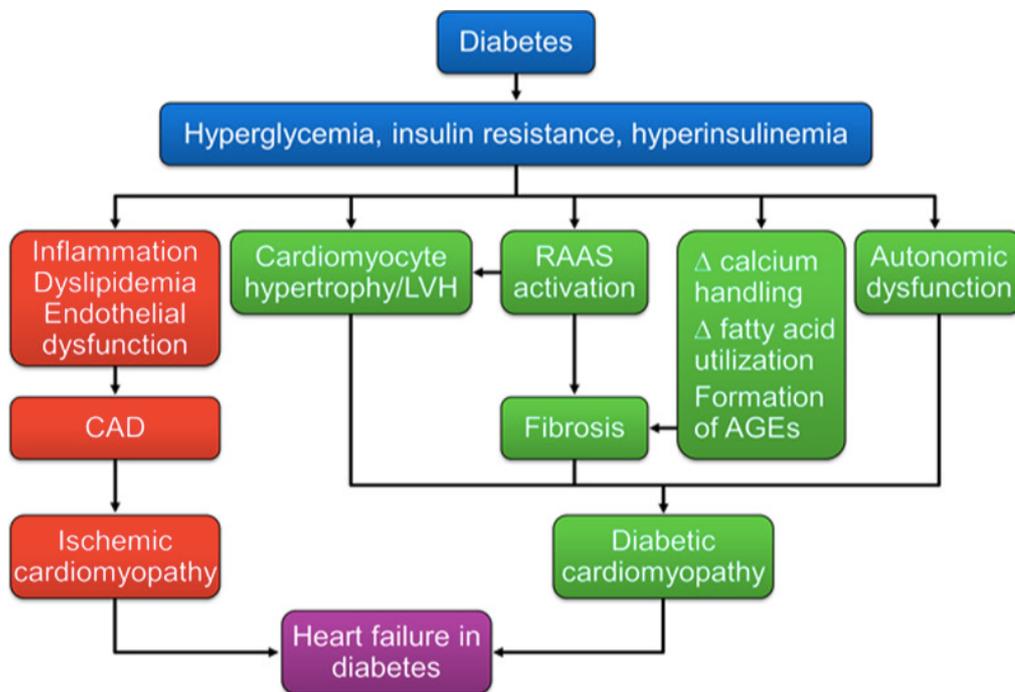
La *American Heart Association* (AHA) y la *American College of Cardiology Foundation* (ACCF) en sus últimas guías definen a la IC como un conjunto de síntomas fruto de un inadecuado llenado o vaciado ventricular o de una anomalía estructural, causando disnea, fatiga u otras manifestaciones como edemas o estertores. <sup>[4]</sup> Podemos distinguir dos tipos de insuficiencia cardiaca; con función sistólica preservada o deprimida. En la primera el principal factor de riesgo es la HTA, sin embargo, en la segunda lo es la cardiopatía isquémica. <sup>[5]</sup> Si bien es cierto que existe una nueva propuesta de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de 2021 de definir 3 categorías según la fracción de eyección (FE): IC

con FE (HFpEF, LVEF  $\geq$  50%), IC con FE levemente reducida (HFmrEF, LVEF entre 41 y 49%) e IC con FE reducida (HFrEF, LVEF  $\leq$  40%). [6]

### 2.3 Asociación entre diabetes mellitus y insuficiencia cardiaca

Clínicamente los pacientes con DM2 tienen más riesgo de desarrollar o agravar la IC y la *New York Heart Association* (NYHA, escala de funcionalidad) les otorga una puntuación más elevada que los que no tienen la enfermedad, independientemente de la fracción de eyección. Los pacientes con ambas enfermedades tienen peor calidad de vida si lo confrontamos con los que sufren una de las dos enfermedades en solitario. [1]

La diabetes produce diferentes cambios en el sistema cardiovascular bien por la hipertensión, por la isquemia producida en el miocardio o como consecuencia de las alteraciones metabólicas. Las alteraciones a nivel vascular dependen del tamaño del vaso y lo clasificamos como microvascular por ejemplo riñón y retina, o macrovascular donde se encuentran las arterias del cerebro y corazón. [4]



**Figura 1.** Fisiopatología de insuficiencia cardiaca en paciente diabético.

Fuente:

[https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000691?rfr\\_dat=cr\\_pub+0pubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org](https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000691?rfr_dat=cr_pub+0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org)

El estudio de Dunlai en 2019<sup>[7]</sup> puso en evidencia que el riesgo de IC en pacientes con DM es cuatro veces mayor que en la población general, con una prevalencia del 9-22%.

## **2.4 Receptor SGLT**

El receptor SGLT1 es un cotransportador de sodio-glucosa de tipo 1 que se encuentra en la mucosa del intestino delgado y facilita la captación de monosacáridos. El Na<sup>+</sup> se reabsorbe a favor del gradiente con el que se obtiene energía para que crucen el receptor la glucosa, inositol y urea en contra del gradiente. Estos receptores se encuentran también en los miocardiocitos son estimulados por la leptina y la insulina facilita la absorción de glucosa al interior de las células. Se afirma que es la única forma de obtener energía para que el corazón funcione en glucolisis anaerobia en una persona que se han infartado. <sup>[4,8]</sup>

Por otro lado, tenemos el cotransportador SGLT2 que se encuentra mayoritariamente en el riñón. Para precisar en el túbulo proximal, donde reabsorbe el 90% de la glucosa de la orina. Al alcanzar la glucosa niveles de 160-180mg/dL pierde su capacidad reabsortiva y aparece glucosuria. <sup>[8]</sup> Los últimos estudios evidencian que ambos tipos de cotransportadores se sobreexpresan en la DM, adquiriendo gran importancia en los últimos años. <sup>[5]</sup>

## **2.5 Inhibidores de la SGLT**

Bloquean selectivamente los SGLT, evitan la absorción de glucosa a nivel del intestino y aumentan la eliminación de la misma a nivel renal al impedir su absorción. <sup>[4]</sup> Aunque hoy en día no se pueden definir todos sus efectos, los iSGLT1 disminuyen absorción de glucosa que procede de la alimentación. Los iSGLT2 actúan mayoritariamente en los riñones y al bloquear los canales facilitan la eliminación de glucosa y sodio por la orina. Entre los iSGLT2 están canagliflozina, ertugliflozina, sotagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. <sup>[8]</sup> Su acción produce una secuencia de cambios: disminuye la masa grasa

visceral, las cifras de la presión arterial, la albuminuria y aumenta la eliminación de ácido úrico a nivel renal. [9] (Figura 2)

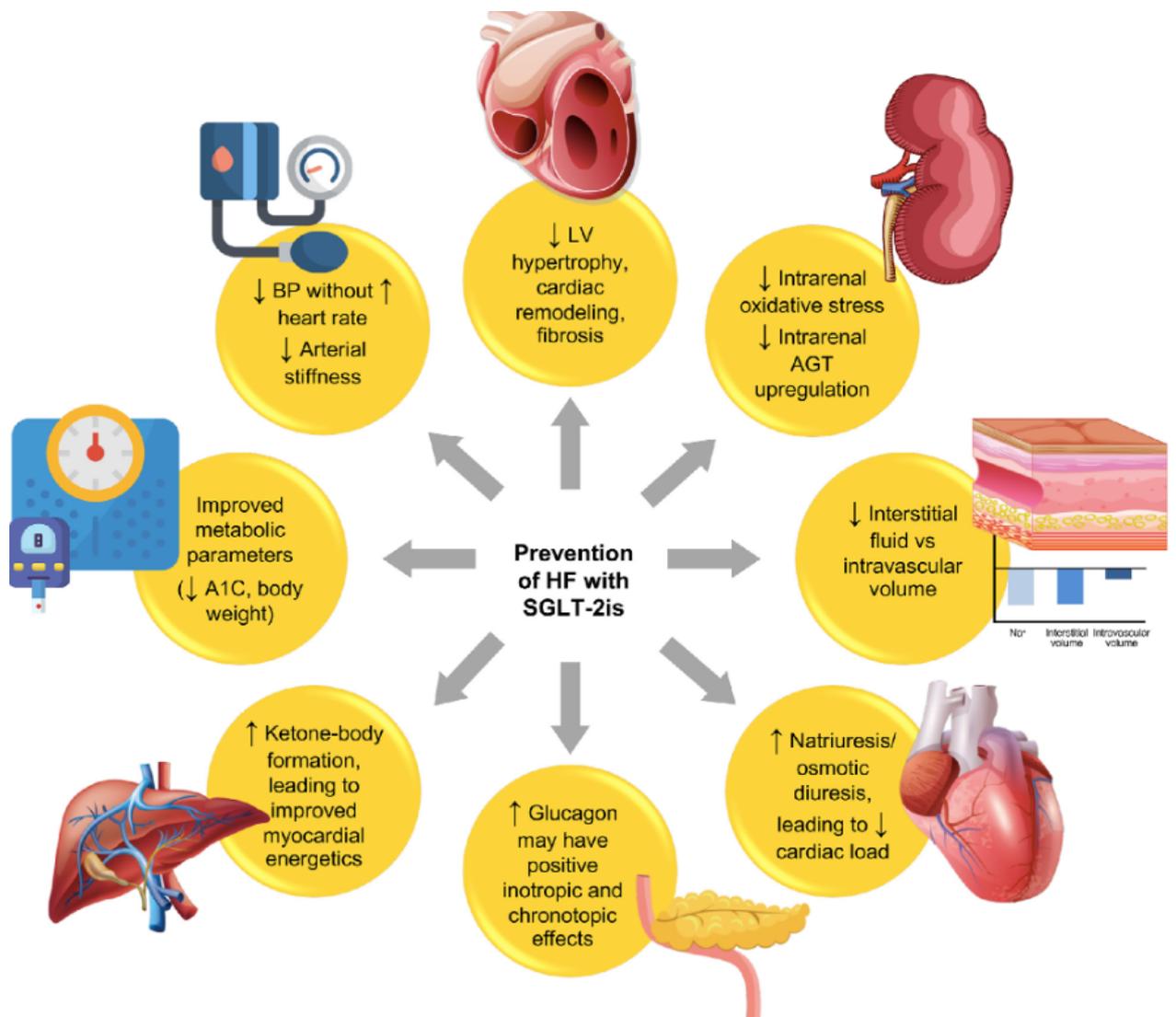


Figura 2: mecanismos del iSGLT2.

Fuente: <https://doi.org/10.1002/ejhf.1708>

### 3. OBJETIVOS

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es evaluar los beneficios de la administración de los iSGLT2 frente al placebo en pacientes con Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Reducida (IC-FER) y DM.

Los objetivos específicos son analizar la utilidad, efectividad y el impacto de estos nuevos fármacos en diabéticos y pacientes con enfermedad cardíaca. Para poder llevar a cabo

este propósito se han utilizado las guías europeas más actualizadas hasta la fecha disponibles en *European Society of Cardiology*.

#### 4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizado una revisión sistemática de los estudios publicados sobre un grupo de fármacos que actúan inhibiendo los receptores SGLT2 (las gliflozinas), al ser de elevado interés, ya que, muchos países ya los han incluido primera elección en el tratamiento de la diabetes con insuficiencia cardíaca.

##### 4.1. Pregunta de estudio

En esta revisión nos hemos centrado en la siguiente pregunta de estudio:

¿Qué beneficios aportan los iSGLT2 frente al placebo en personas diabéticas con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida?

##### 4.2. Criterios de inclusión y exclusión

Para el abordaje del trabajo los criterios de inclusión utilizados se han definido mediante la sistemática de PICOTS. (Tabla I)

**Tabla I. Criterios de inclusión mediante sistemática PICOTS.**

Fuente: elaboración propia

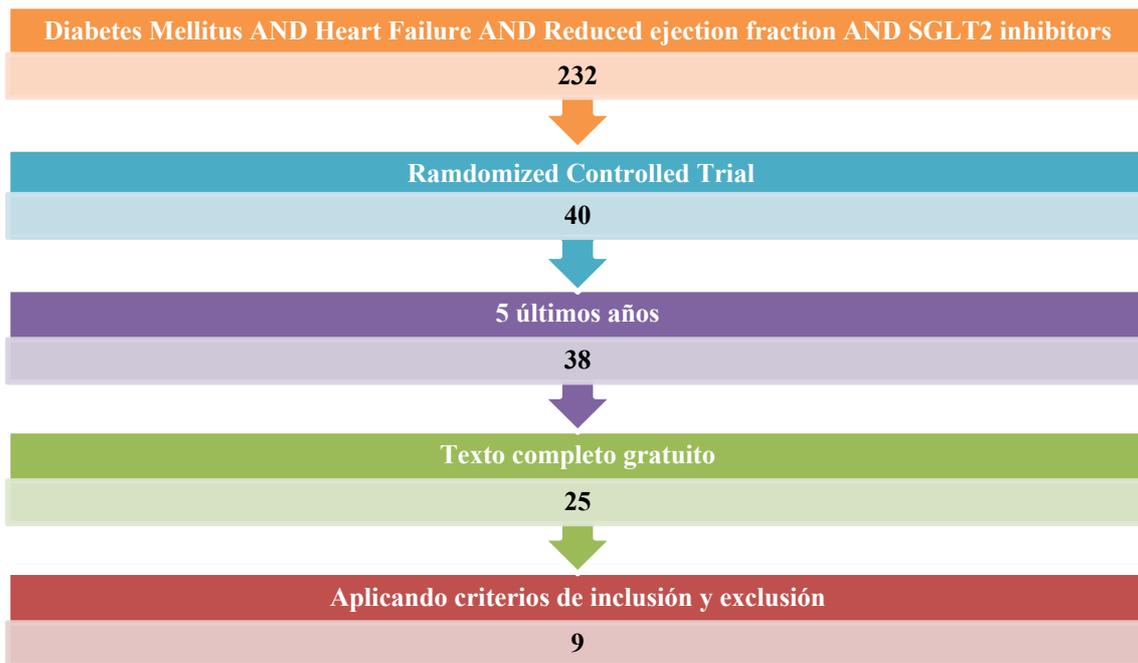
<b>Población</b>	Pacientes diabéticos y con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida
<b>Intervención</b>	Administración del fármaco iSGLT2
<b>Comparador</b>	Pacientes tratados con placebo
<b>Outcome</b>	Beneficios en mortalidad, hospitalizaciones, daño cardíaco y calidad de vida
<b>Horizonte temporal</b>	Últimos cinco años
<b>Diseño de estudio</b>	Ensayo clínico aleatorizado

Los criterios de exclusión son las siguientes:

- ❖ Publicaciones realizadas en un idioma diferente al castellano o inglés.
- ❖ Publicaciones que no fueran ensayos clínicos, sin acceso al texto completo o que no tuvieran resumen.
- ❖ Los que en relación a nuestra metodología utilizada no hemos incluido:
  - Beneficios en enfermedades diferentes a la insuficiencia cardiaca como puede ser la enfermedad renal crónica.
  - Fármacos que tengan beneficios en IC en diabéticos, pero sean diferentes a los iSGLT2, por ejemplo, la GLP1.
  - Beneficios en aquellos que no tengan DM.
  - Los que se centraban en el factor de hiperglucemia.
  - Beneficios en pacientes con IC con fracción de eyección preservada.
  - Estudios de canaglifozina por no prefijar de antemano el tipo de IC que los pacientes tenían
  - Beneficios en los cambios del volumen ventricular izquierdo.
  - Estudios con resultados en la hemodinámica.

### **4.3 Búsqueda y selección de estudios**

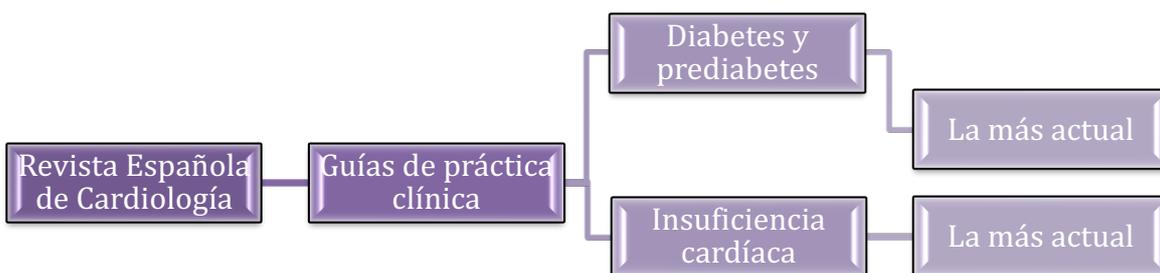
La selección de artículos se realizó mediante el navegador safari, accediendo a las bases de datos Pubmed, Medes, Scopus y Uptodate . Se seleccionaron como palabras clave “diabetes mellitus”, “insuficiencia cardiaca”, “fracción de eyección reducida” e “inhibidores de SGLT2” junto con los operadores booleanos “AND”, “OR”. Tras obtener los artículos se les han aplicado los filtros, y se han seleccionado mediante lectura por una sola persona de los resúmenes con relación a los criterios de inclusión y exclusión. Para complementar el estudio se ha accedido a alguno de los estudios citados en la bibliografía de los documentos seleccionados para verificar los datos (Figura 3).



**Figura 3: algoritmo de búsqueda de Pubmed**

Fuente: elaboración propia

Una segunda selección se ha centrado en el tratamiento de elección en las guías clínicas actualizadas relacionadas actualmente en la Revista Española de Cardiología por acceso directo (Figura 4).



**Figura 4: algoritmo de búsqueda de las guías actuales**

Fuente: elaboración propia

#### **4.4 Extracción de la información**

Se efectuó una lectura exhaustiva de los artículos seleccionados y se extrajo la información necesaria para la realización del presente trabajo.

### **5. RESULTADOS**

Por un parte, para la síntesis y presentación de los resultados se ha centrado en ocho estudios obtenidos por diferentes ensayos. Las cuales son:

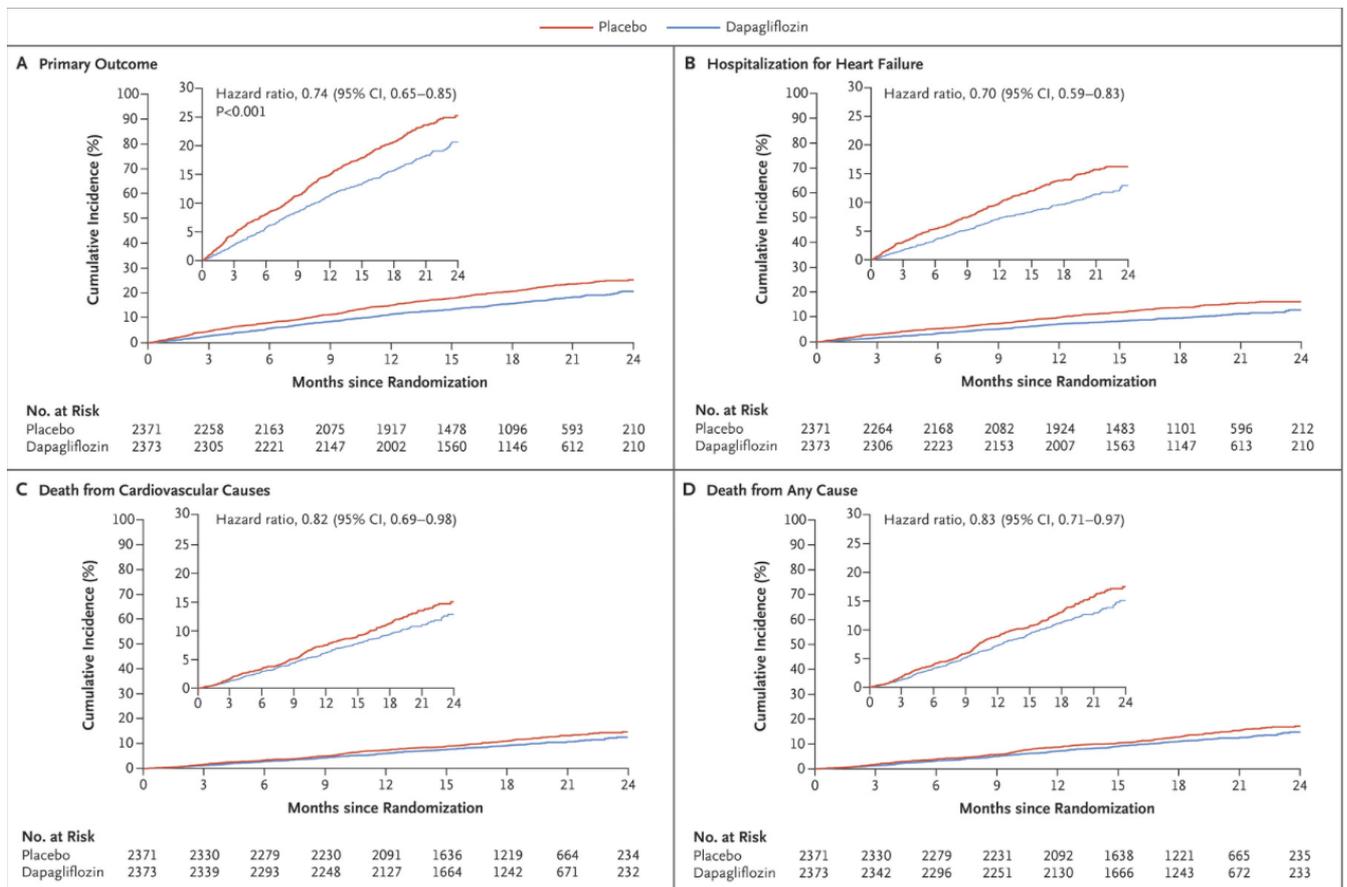
- DAPA-HF
- DEFINE-HF
- DECLARE-TIMI 58
- DETERMINE REDUCED
- EMPEROR REDUCE
- IMPERIAL REDUCED
- SOLOIST-WHF
- VERTIS CV

#### **5.1.DAPA-HF**

En dicho ensayo el autor J.J.V McMurray et al. <sup>[10]</sup> evalúa la eficacia de la dapagliflozina controlado con placebo en pacientes diabéticos con IC-FER. En él se manifestó la disminución de fallecimientos por causas cardíacas por la IC de un 11,5% con placebo a un 9,6% con este iSGLT2. Asimismo se redujo la mortalidad por cualquier causa de un 13,9% a 11,6% como podemos observar en la figura 3. En referencia al empeoramiento del daño cardíaco descendió de 13,7% a 10% de fármaco a placebo respectivamente lo que conlleva a una disminución de las hospitalizaciones. Se observó durante 18 meses la calidad de vida de los pacientes que padecían las dos enfermedades mediante el cuestionario de Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), en el cual se reveló una mejora en la percepción de los síntomas y la calidad de vida optimizando la terapia con dapagliflozina. (Tabla III)

La disminución de las muertes por causa cardiaca frente al placebo con un HR: 0,82 (0,69-0,98), disminución de la hospitalización por IC HR: 0,70 (0,59-0,83), descenso de la mortalidad por cualquier causa HR: 0,83 (0,71-0,97), y una mejora en el objetivo Primario de disminución de la muerte cardiovascular u Hospitalización por IC con un HR: 0,74 (0,65-0,85), lo que podemos observar en las curvas ROC (Figura 5) de dicho estudio y en la Tabla II.

Otros beneficios como la mejora del peso, de las cifras de tensión arterial (TA) o de NT-proBNP son independientes de los niveles de glucosa en sangre que presenten los pacientes. Cabe destacar que exclusivamente en diabéticos existe una disminución de la hemoglobulina glicada (HbA1c). [11] Y como efecto adverso poco frecuente en estos pacientes la hipoglucemia y la cetoacidosis. [10]



**Figura 5: Curvas de ROC del estudio DAPA-HF.**

Fuente: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1911303?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1911303?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)

Por tanto, las conclusiones alcanzadas por los investigadores son las siguientes:

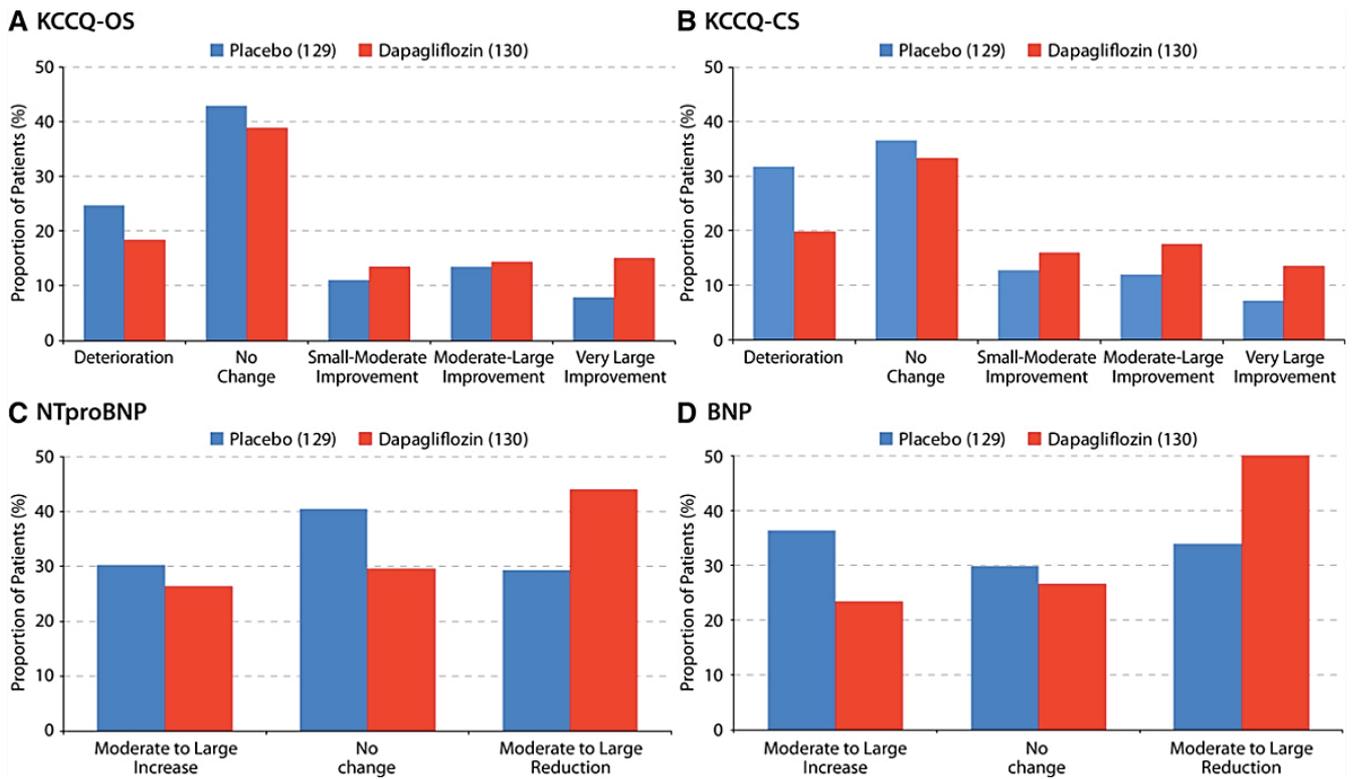
- La mortalidad y riesgo cardíaco descendían al administrar dapagliflozina independientemente de padecer o no la diabetes.
- Mejora de calidad de vida, disminución de los síntomas y aumento de la funcionalidad.
- Principalmente se observa más beneficio en aquellos pacientes con NYHA  $\leq$  II.
- Los efectos obtenidos eran constantes indistintamente de haber sido pautado sacubitril/valsartán previamente.
- Existe la disminución de la HbA1c en diabéticos.

## 5.2 DEFINE-HF

A posteriori del estudio DAPA-HF tuvo lugar un segundo estudio que valoraba el efecto de dapagliflozina, DEFINE-HF. En el primer objetivo tras seguimiento de 6 y 12 semanas no se obtuvo ningún beneficio, aunque en el segundo el NT-proBNP bajo  $\geq 20\%$ . En la sexta semana ese descenso ocurrió en 34,4% con la glicoflozina y 33,3% con el placebo, en la doceava en 44% y 24,4% respectivamente como se puede observar en la figura 6. Por consiguiente, clínicamente adquirirían mejora. Cabe señalar que el beneficio lo obtenían sobre todo aquellos con valores más altos NT-proBNP antes de empezar con la interacción.

En el segundo objetivo se encontró una mejoría clínica de la IC o NT-proBNP en el 61,5% de los pacientes tratados con dapagliflozina en comparación con el 50,4% con placebo OR 1,8 (1,03 a 3,06).

En correspondencia al cuestionario *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire - Overall Summary Score* (KCCQ-OSS) donde se valora la calidad de vida en personas que padecen IC crónica, los pacientes mejoraron  $\geq 5$  puntos. En la semana 6 tenía lugar en el 47% de los que tomaron el fármaco y 36% en los del placebo, en la semana 12 los porcentajes fueron de 43% y 33% respectivamente. Sin embargo, es preciso señalar que en el ámbito social valorado por el cuestionario no se obtuvieron cambios; sí, lo hicieron la funcionalidad y los síntomas



**Figura 6. Resultados del estudio DEFINE-FH.**

Fuente: [https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042929?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042929?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)

De la misma forma se contempló que evitaba los ingresos. La TA intracardiaca podía aminorarse formando parte de las consecuencias obtenidas. Se evaluó la prueba de marcha de 6 minutos (6MWT) no ocasionó cambios, ahora bien, sí lo hizo en la funcionalidad valorada por KCCQ-OSS.

Concerniente a la cetoacidosis no tuvo lugar ningún caso al menos en el trascurso del ensayo.

En definitiva, se afirmó lo siguiente:

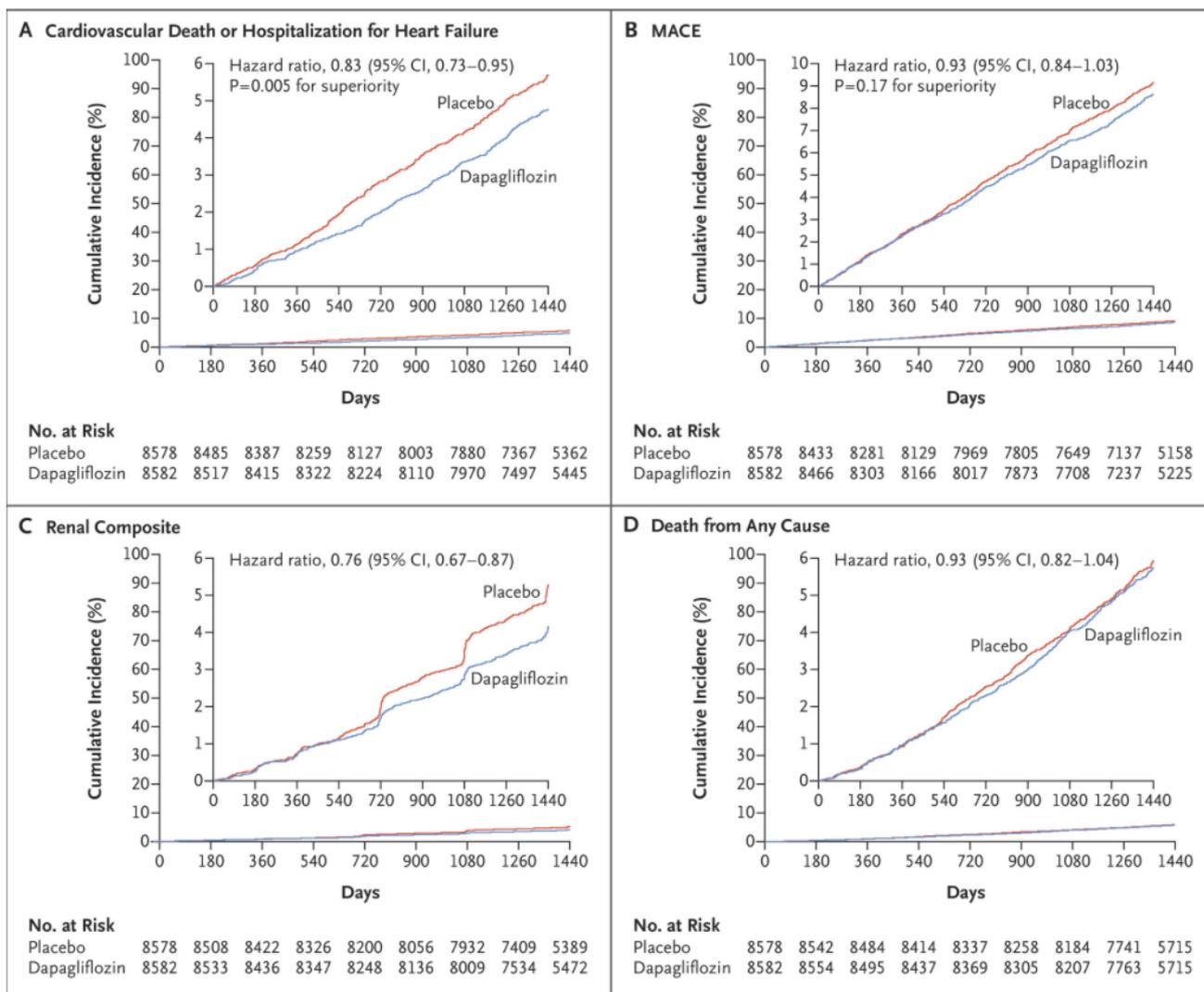
- Tanto en IC-FER establecida como en no establecida se optimizaron el pronóstico y los síntomas.
- El impacto no solo se debía a la disminución de NT-proBNP también, al descenso de HbA1c.

- Se destaca mejoría en la calidad de vida, en los síntomas y en las limitaciones físicas.
  - Aunque en el KCCQ-OS algunos lamentaron empeoramiento o mantenimiento de la calidad de vida, la mayoría afirmaban leve, moderada o gran mejora.
  - La NT-proBNP un pequeño porcentaje lo aumentó, siendo la norma el descenso.
- [12]

### 5.3 DECLARE-TIMI 58

Una de las primeras aseveraciones elaboradas fue la no inferioridad en correspondencia a Evento Adverso Cardiovascular Mayor (MACE) equiparando con el placebo, en aquellos pacientes que no tenían aterosclerosis establecida . En dos análisis primarios realizados para dapaglifozina únicamente se ha podido observar una disminución de 5,8% a 4,9% en la tasa de hospitalización y mortalidad por fallo cardíaco como beneficio. Ese descenso ocurre en mayor medida en diabéticos. Por otro lado, donde no se han observado diferencias es al añadir al tratamiento diuréticos así como defunción de cualquier origen.

Se evaluó una variable combinada de 3 pt MACE muerte, infarto de miocardio no fatal o ictus no fatal con un HR: 0,93 (0,84-1,03). Se han valorado también otras variables con los siguientes resultados: Muerte de causa cardiovascular HR: 0,55 (0,34-0,90), Infarto Agudo de Miocardio (IAM) no Fatal HR: 0,89 (0,77-1,01), Ictus no fatal HR: 1,01 (0,84-1,21), Hospitalización por Insuficiencia cardíaca HR: 0,64 (0,43-0,95), Muerte por cualquier causa HR: 0,93 (0,82-1,04). En cuanto al Objetivo Primario “Muerte cardiovascular u Hospitalización por IC” el HR: 0,83 (0,73-0,95). (Tabla 2).



**Figura 6: La curva de ROC del ensayo DECLARE-TIMI 58**

Fuente: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1812389>

No obstante, no debemos obviar que la tasa de cetoacidosis diabética y de infecciones genitales es mayor que con placebo.

En definitiva, concluyeron que la prevención de las hospitalizaciones se debe a la no progresión de la enfermedad renal. La prevención tanto del fallo renal como del fallo cardíaco demostró ser mayor que los eventos ateroscleróticos. [13]

#### 5.4 DETERMINE REDUCED

Actualmente AstraZeneca dispone de un estudio en progreso, iniciado en 2019 y cuya última actualización se realizó en Mayo de 2021. En él analizan los efectos de la Dapaglifozina en la capacidad física con 6MWT , en pacientes cardíacos.

Para evaluar el efecto del fármaco se utilizó la prueba funcional de la caminata de 6 minutos, con una prueba en el momento basal y otra a las 16 semanas que permitía valorar los cambios obtenidos. De forma paralela los participantes rellenaron la encuesta de calidad de vida mediante la escala KCCG, en ambas prueba se demostró la superioridad de la gliflozina.

Los resultados obtenidos, en un plazo de 16 ss de tto, hasta el momento son los siguientes:

- Mejora del tiempo empleado en actividad física vigorosa
- Mejora de la capacidad funcional en 6MWT
- Mejora en *Kansas-City Cardiomyopathy Questionnaire-Physical Limitation Score* (KCCQ-PLS), así como en el *Total symptom Score* (KCCQ-TSS) <sup>[14]</sup>

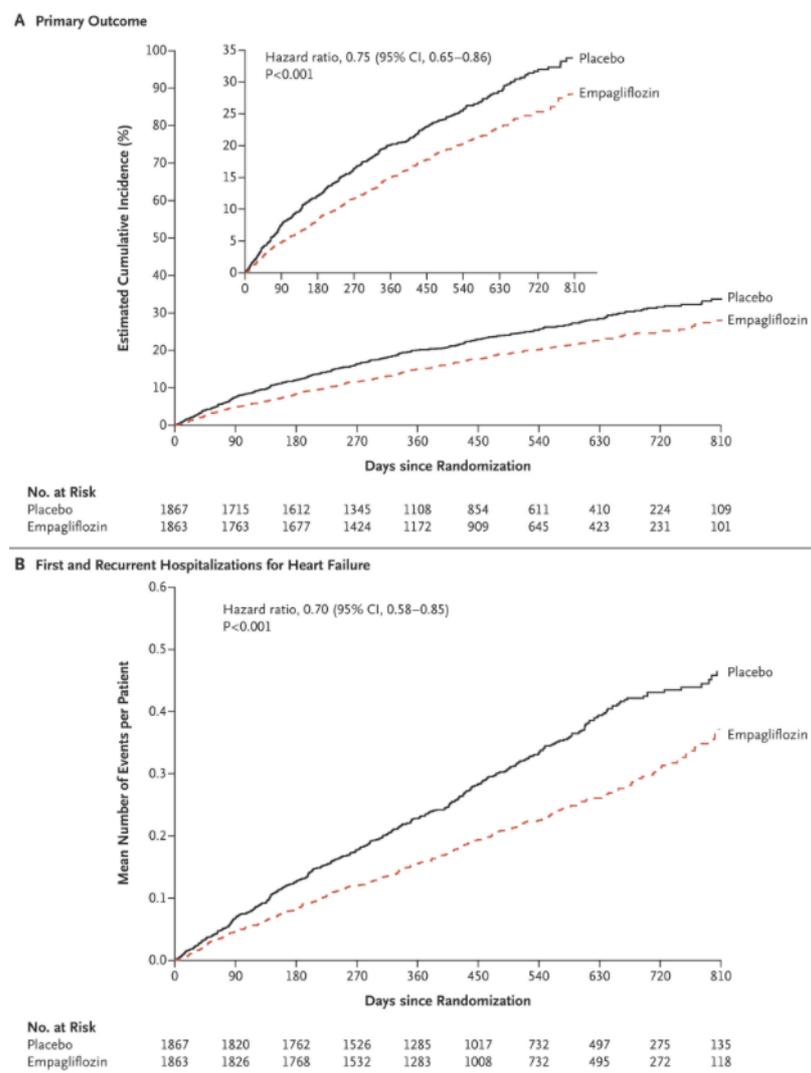
#### 5.5 EMPEROR-REDUCED

M.Packer <sup>[15]</sup> mediante EMPEROR-REDUCED quiso valorar la utilidad de la empagliflozina. El primer objetivo en alcanzar fue una disminución de 31% en las hospitalizaciones. Las defunciones de origen cardiovascular también descendieron un 8% y en el caso de tener en cuenta los ingresos y las muertes cardíaca el porcentaje bajado era de 25%. Se valoró la calidad de vida que no obtuvo diferencias entre el grupo de los tratados con placebo y fármaco.

Por lo tanto, una menor mortalidad cardiovascular u hospitalizaciones con un HR: 0,75 (0,65–0,86). Se evaluaron también como variables secundarias la hospitalización por insuficiencia cardíaca con HR: 0,70 (0,58-0,85) por tanto un descenso de las mismas y las muertes de origen cardiovascular que presentaron HR: 0,84 (0,58-1,22) por lo tanto sin significación estadística (Tabla II y Figura 8).

El aumento de nivel en la escala de NYAH, hospitalizaciones, defunciones, necesidad de tratamiento intravenoso o mayor necesidad de diuréticos se consideraron como un

empeoramiento cardíaco. Tuvo lugar en mas ocasiones aquellos que se les suministro el placebo con una tasa de 48,1% que bajaba hasta 33,8% en los que tomaron la gliflozina con HR: 0,7 (IC95%: 0,63-0,78; P< 0,0001).



**Figura 7. Curvas de ROC con objetivos primarios y resultados tanto de la primera como recurrentes hospitalización .**

Fuente: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2022190>

Otros aspectos que mencionar es la calidad de vida que obtuvo un beneficio significativo a diferencia de las hospitalizaciones por cualquier causa en la cual los efectos alcanzados no eran significativos. Es de suma importancia señalar que resultaron producir más infecciones genitales que el placebo. Independientemente del estado de la diabetes se producía el efecto.

Los investigadores vieron necesario concluir:

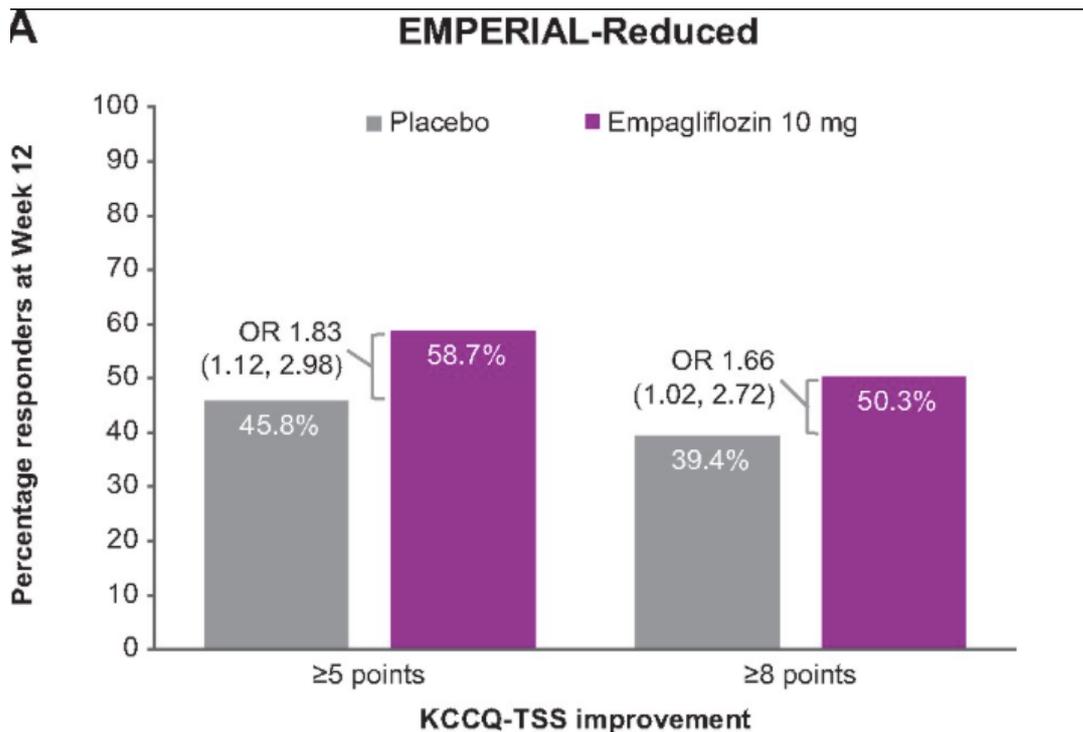
- que de los pacientes seleccionados los más beneficiados fueron aquellos con IC en estados avanzados pero estables.
- Independientemente del estado de la diabetes se producía el efecto.
- Los resultados demostraban una mejora rápida en 12-28 días. Logrando permanencia clínica de igual manera que ocurría con la terapia convencional.
- Los valores elevados de los péptidos natriuréticos tiene consecuencias sobre la sobrecarga de volumen y a su vez esté afecta a los síntomas, al disminuir el primero decrecen los demás consecutivamente. Por lo tanto, los pacientes necesitarían menos dosis de diuréticos. <sup>[16]</sup>

Los investigadores lo compararon con la dapaglifozina y los resultados obtenidos en el estudio DAPA-HF. En cuanto a los primeros resultados demostró ser 40% mejor la empaglifozina, sin embargo, no se evidencio preponderancia. Tampoco se obtuvieron diferencias en cuanto a los efectos adversos como fracturas óseas, hipoglucemia y amputaciones. <sup>[15]</sup>

## **5.6 EMPERIAL REDUCED**

La provisión de empaglifozina en pacientes diabéticos con IC-FER mejoró las escalas KCCQ-SAS y KCCQ TSS, este último aumentó  $\geq 5$  puntos en un porcentaje de 58,7% en los que tomaron el fármaco respecto 45,8% en los que no lo tomaron, no obstante los pacientes con fracción de eyección conservada no se beneficiaron. Tampoco se observo una mejora significativa en la actividad física aunque es cierto que la capacidad física y el funcionamiento cardíaco pueden no estar relacionados debido a múltiples factores.

El aumento en la escala que valoraba la calidad de vida se hacia con OR: 1,83 (IC95%: 1,12-2,98).



**Figura 8: Resultados del estudio EMPERIAL REDUCED.**

Fuente: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/6/700/6044442?login=false>

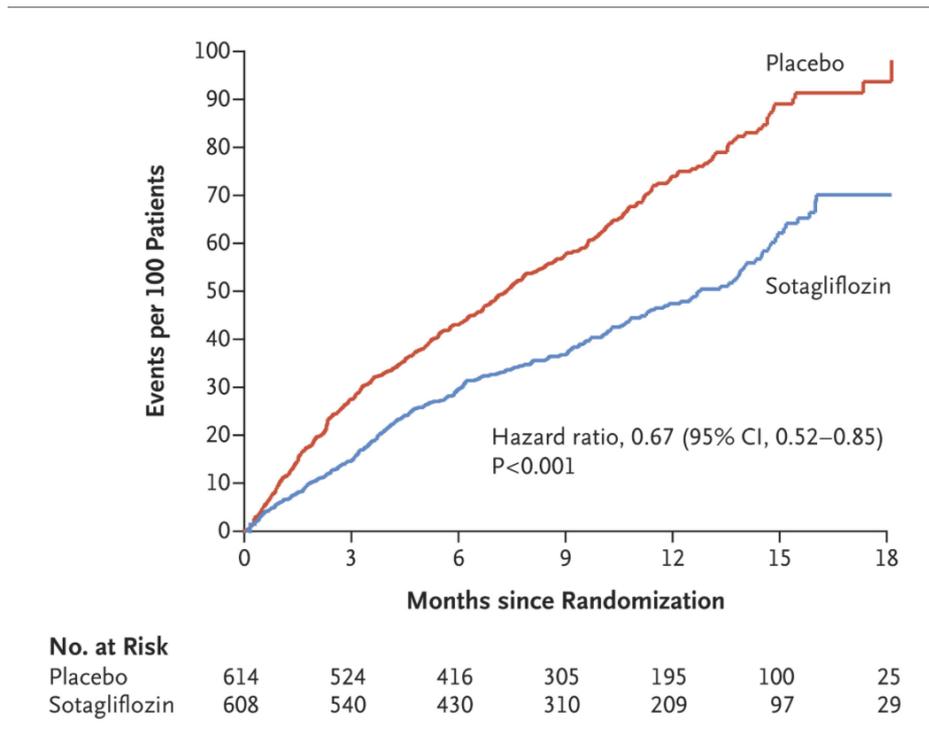
La reducción de la congestión indirectamente ayudaba a optimizar la IC-FER, sin embargo, no hubo cambios con lo que a NT-proBNP respecta. En definitiva los cambios producidos hacían menos necesaria el tratamiento diurético.

De lo contrario que ocurría en algunos estudios anteriormente mencionados no se registraron casos de hipoglucemia o cetoacidosis. <sup>[17]</sup>

### 5.7 SOLOIST-WHF

El único estudio que investiga la sotagliflozina, en el que se demuestra una reducción de urgencias por fallo cardíaco y número de ingresos por fallo cardíaco.

El objetivo primario presento una disminución de 33% con HR: 0,67 (0,52-0,85) (Figura 9). En el estudio de ingresos por insuficiencia cardíaca también se encontró una disminución de la misma con un HR: 0,64 (0,49- 0,83). En la variable de mortalidad por cualquier causa no se obtuvieron resultados significativos 0,82 (0,59-1,14) (Tabla 2). Otro dato que concluyeron fue que lo pacientes aumentaban en número los días en vida y fuera del hospital (DAOH) Riesgo Relativo (RR): 1,03 (IC95%: 1,00-1,06, P=0,027) pese a que no obtuvo resultados a tener en cuenta en la proporción de DAOH.



**Figura 7: Resultados del estudio SOLOIS-WHF**

Fuente: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2030183>

Aunque no se sabe de qué manera formaba parte la sotagliflozina también se producían otros efectos saludables en el paciente como: el adelgazamiento, a nivel celular con adaptación y en las células progenitoras, beneficio en la energía del corazón, descendía la TA, mejora de la hipertrofia ventricular. No obstante, no se pudo deducir si todos estos cambios se debían a la administración del fármaco o interaccionaban con distintos factores.

Por el contrario, se registraron diferentes efectos secundarios. Al igual que con el placebo se dieron casos de infecciones urinarias, diarrea y hipoTA. Además tenían lugar más incidentes de hipoglucemia que con el placebo. No quedaron exentos de casos de fracturas, amputaciones, infecciones causadas por hongos y cetoacidosis.

Por lo tanto, los investigadores llegaron a las siguientes conclusiones:

- En pacientes con DM y reciente empeoramiento de la IC obtuvieron resultados significativos en urgencias por daño cardíaca, defunciones cardiovasculares e ingresos.

- El momento de la administración de la gliflozina (antes o después de la descarga) no modificaba los resultados.
- Los datos no variaban de paciente diabético a no diabético.
- Los más rendimiento le podían sacar tenían IC-FER con fallo cardíaco establecido, con o sin diabetes.
- Aunque tenían prefijado obtener mejoría en aquellos con fracción de eyección preservada por diferentes razones no se pudo valorar. <sup>[18]</sup>

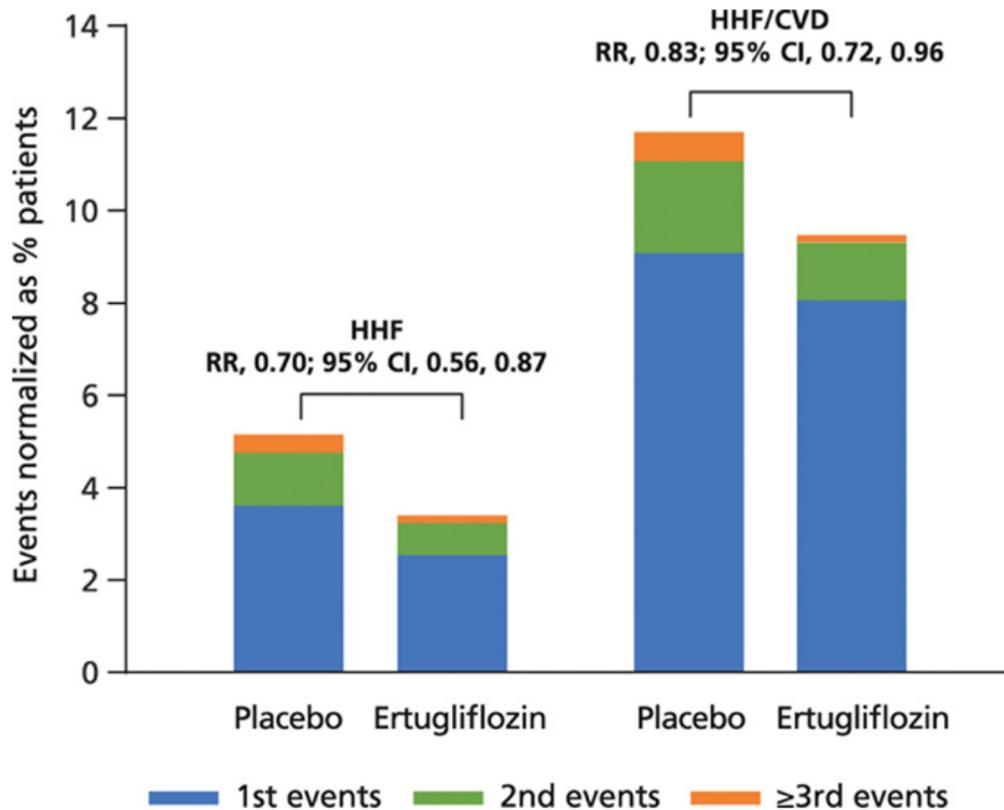
## 5.8 VERTIS CV

En el estudio donde se estudió la ertugliflozina se observaron cambios muy parecidos de las que se produjeron en otros fármacos de la misma familia. El número de riesgo de la primera hospitalización por IC descendía con 5mg de la gliflozina en comparación con el placebo de 3,6% a 2,6 %, parecidos resultados se alcanzaban administrando 15mg cuyo descenso ocurría de 3,6% a 2,5%. Los favorecidos de este último efecto especialmente aquellos con filtración glomerular baja, fracción de eyección reducida, los que padecían DM o los que no o podrían tener presente la enfermedad aterosclerótica o no. Aunque al principio no se manifestó los beneficios que producía en relación con las hospitalizaciones y defunciones de causa cardiovascular, sí ambas se valoraban en conjunto se producía en un porcentaje de 17% más en los que tomaban placebo, el porcentaje ascendía a 30% en las hospitalizaciones. No se debe ignorar que los pacientes incluidos en el ensayo tenían algún antecedente de los siguientes: ictus, infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular o coronaria o periférica.

Las variables del estudio fueron muy similares a las utilizadas en el DECLARE-TIMI 58, lo que nos permitirá hacer una comparación entre ambos. El riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca descendió HR: 0,70 (0,54–0,90), la muerte cardiovascular u Hospitalización por IC presento un HR: 0,88 (0,75-1,03), los hallazgos secundarios mostraron resultados no significativos con un valor de HR: 0,92 (0,77-1,11) para las defunciones cardiovasculares, muertes por cualquier causa HR: 0,93 (0,80-1,08), Ictus no fatal HR: 1,00 (0,76–1,32), IAM no fatal HR: 1,04 (0,86–1,26) (Tabla II y Figura 10).

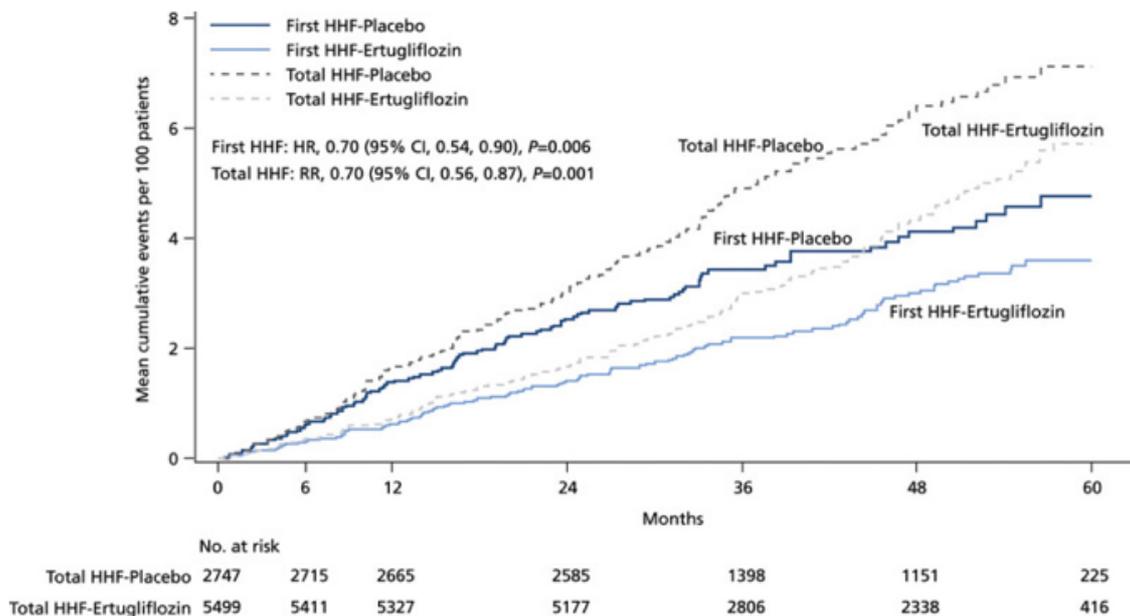
[19,20]

A pesar de los buenos datos logrados frente al placebo comparando con diferentes iSGLT2 resultaron tener más efectos secundarios, por ejemplo, produjeron crecimiento en infecciones genitales y urinarias. Se detectaron tasas de cetoacidosis diabética y amputaciones en mayor número de personas, aunque no fueron significativamente más altas. [20]



**Figura 8:** resultados de las hospitalizaciones en el estudio VERTIS CV.

Fuente: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33026243/>



**Figura 9: resultados del estudio VERTIS CV**

Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7717477/>

Por lo tanto, pudieron avalar lo siguiente:

- Las complicaciones de la enfermedad se mejoran incluso se previenen (prevención primaria y secundaria) en las hospitalizaciones.
- Defunciones, primer ingreso y ingresos totales están reducidos.
- Base clínica del paciente en el momento de la intervención no altera los resultados.
- Mayor utilidad en aquellos que excretaban albumina por la orina, toma simultanea de diuréticos y eGFR < 60.
- Los efectos logrados se podían superponer a los que padecían insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada. <sup>[19]</sup>

En las siguiente tablas se resumen los resultados obtenidos en diferentes estudios:

**Tabla II: Resultados de las principales variables, HR e intervalo de confianza al 95%.**

Fuente: elaboración propia

ESTUDIO	DAPA-HF	DECLARE-TIMI 58	DEFINE-HF	DETERMINE REDUCED	EMPEROR REDUCED	EMPERIAL REDUCE	SOLOIST-WHF	VERTIS CV
	Dapagliflozina	Dapagliflozina	Dapagliflozina	Dapagliflozina	Empagliflozina	Empagliflozina	Sotagliflozina	Ertugliflozina
3 pt MACE		0,93 (0,84-1,03)						0,97 (0,85-1,11)
Muerte CV	0,82 (0,69-0,98)	0,55 (0,34-0,90)		No significativo	0,84 (0,58-1,22)			0,92 (0,77-1,11)
IAM no fatal		0,89 (0,77-1,01)						1,04 (0,86-1,26)
Ictus no fatal		1,01 (0,84-1,21)						1,00 (0,76-1,32)
Hospitalización por IC	0,70 (0,59-0,83)	0,64 (0,43-0,95)			0,70 (0,58-0,85)		0,64 (0,49-0,83)	0,70 (0,54-0,90)
Muerte por cualquier causa	0,83 (0,71-0,97)	0,93 (0,82-1,04)					0,82 (0,59-1,14)	0,93 (0,80-1,08)
Objetivo Primario "Muerte cardiovascular o Hospitalización por IC"	0,74 (0,65-0,85)	0,83 (0,73-0,95)			0,75 (0,65-0,86)		0,67 (0,52-0,85)	0,88 (0,75-1,03)

**Tabla III: resumen de todos los estudios.**

Fuente: elaboración propia.

	DAPA-HF	DEFINE-HF	DECLAR E TIMI 58	DETERMINE REDUCE	EMPEOR REDUCE D	EMPERIAL REDUCE D	SOLOIST WHF	VERTIS CV
FÁRMACO	dapagliflozina	dapagliflozina	dapagliflozina	dapagliflozina	empagliflozina	empagliflozina	sotagliflozina	ertugliflozina
MUERTE DE CAUSA CARDÍACA	↓	—	↓	—	↓	—	↓	↓
MUERTE CUALQUIER CAUSA	↓	—	—	—	—	—	No diferencia	No diferencia
AGRAVA DAÑO CARDÍACO	↓	—	↓	—	↓	—	↓	—
HOSPITALIZACIONES	↓	—	↓	—	↓	—	↓	↓
CALIDAD DE VIDA	↑	↑	—	↑	No diferencia	↑	—	—

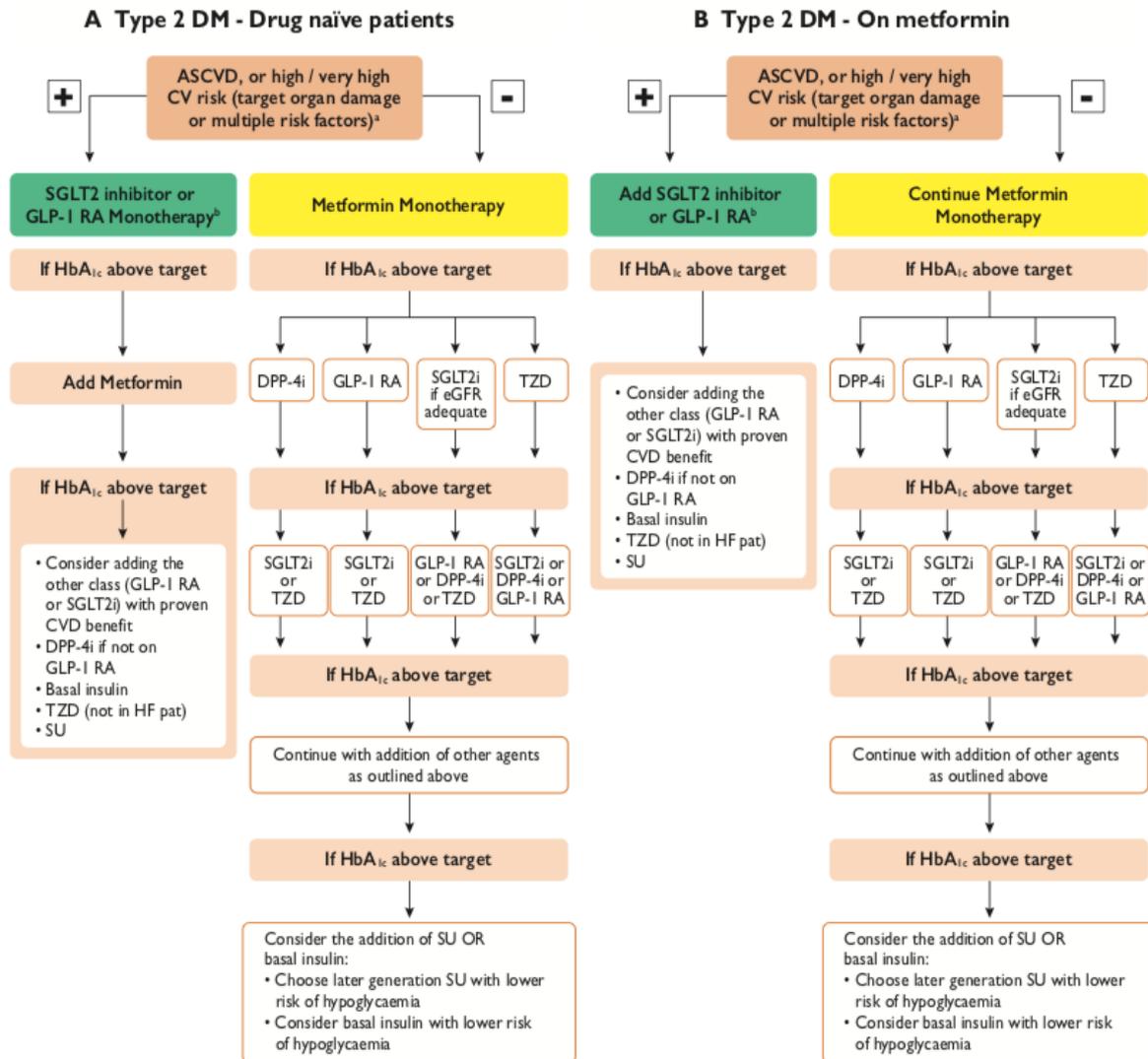
NT-ProBNP	—	↓	—	—	—	No diferencia	—	—
PRUEBAS FUNCIONALES	—	—	—	↑	—	—	—	—
DAOH	—	—	—	—	—	—	↑	—

## 7.9 Guías clínicas

Estados Unidos reveló gracias al registro *Get With the Guidelines-Heart Failure* (GWTG-HF) habituado a pacientes con IC-FER que podrían ser beneficiados de la administración de dapagliflozina cuatro de cada cinco pacientes. A posteriori unos estudios mundiales lo verificaban número a ese porcentaje (45%), siendo exclusivos del tratamiento aquellos con filtración glomerular estimada (eGFR) < 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. [21]

La guía, *2019 European Society of Cardiology Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the European Association for the study of diabetes (EASD)* [22], recomendaba las gliflozinas en estos pacientes:

- En pacientes que padecían IC y DM2 conjuntamente se aconseja empagliflocina con un nivel de evidencia IB.
- En pacientes con riesgo de evento cardiovascular o IC y DM esta recomendado la dapagliflozina, la canagliflozina o la empagliflozina con un nivel de evidencia IA



**Figura 9: Tratamiento de la DM2**

Fuente: <https://www.revespcardiol.org/es-guia-esc-2019-sobre-diabetes-articulo-S0300893220300889>

La *2021 European Society of Cardiology Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure* [6] sugiere que los pacientes podrían sacar provecho de la administración de iSGLT2 como tratamiento de elección son los siguientes:

- En pacientes con IC-FER y DM se aconsejan los fármacos dapagliflozina, sotagliflozina o empagliflozina ya que reduce las muertes y hospitalizaciones por daño cardíaco con un nivel de evidencia IA.
- En pacientes con DM2 y con enfermedad o riesgo de daño cardiovascular la dapagliflozina, canagliflozina, ertugliflozina, empagliflozina o sotagliflozina

están recomendadas porque disminuyen las los eventos cardiovasculares mayores, las hospitalizaciones y fallecimientos de origen cardíaco y insuficiencia renal terminal con un nivel de evidencia IA.

- En pacientes con IC-FER con un NYHA II-IV y FE < 40% se recomienda la dapgliflozina o la empagliflozina porque se producen menos casos de hospitalizaciones y muertes con un nivel de evidencia IA.



**Figura 10: Tratamiento recomendado en la IC.**

Fuente: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>

## 6. DISCUSIÓN

Con el objetivo principal de evaluar los beneficios de la administración de los iSGLT2 frente al placebo en pacientes con Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Reducida (IC-FER) y DM, hemos revisado los 8 artículos detallados previamente. En todos ellos los autores concluyen que se obtienen beneficios con el fármaco estudiado frente al placebo. Sin embargo no todos los resultados tienen la misma validez, ya que algunos de ellos valoran variables intermedias como la calidad de vida según encuestas o modificaciones del NT-ProBNP, y otros variables finales. Lo que realmente nos interesa a nivel de los pacientes no es variar las cifras de NT-ProBNP aunque sea un indicador de insuficiencia cardíaca. Sino en qué grado disminuye la mortalidad y morbilidad del paciente un fármaco determinado. No olvidemos que no tratamos valores numéricos sino personas.

Para mejor comprensión de estas variables y sus resultados hemos elaborado la tabla 2, en la cual cuatro estudios pertenecen a la dapgliflozina, dos a la empagliflozina, uno a la sotagliflozina y uno a la ertugliflozina. Aunque no todos ellos estudian las mismas variables, si tenemos en común el objetivo primario “Muerte cardiovascular u

Hospitalización por IC”, la hospitalización por insuficiencia cardíaca y la muerte por cualquier causa. En todos ellos se obtiene una disminución de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca con significación estadística. En la disminución de la muerte por cualquier causa solamente el DAPA-HF obtiene resultados significativos, ya que aunque en todos los estudios el HR presenta un resultado favorable el intervalo de confianza al 95% contiene la unidad, con lo que el resultado de los otros tres estudios carece de significación estadística. Por último, el objetivo primario “muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca”, el que más nos interesa para el paciente, presenta una disminución muy importante con todos los fármacos estudiados a excepción de la Ertugliflozina, que aunque nos ofrece un HR de 0,88 su intervalo de confianza al 95% es (0,75–1,03) y por lo tanto carece de valor significativo al contener la unidad.

Al evaluar los estudios en conjunto el que obtiene mejores resultados es el DAPA-HF (Dapagliflozina) en el que todas las variables estudiadas presentan un resultado protector de la dapagliflozina con significación estadística. Con resultados muy parecidos en el DECLARE TIMI 58 también realizado con dapagliflozina. Siguiendo en eficacia a la dapagliflozina, tanto la empagliflozina (EMPEROR REDUCED) como la sotagliflozina (SOLOIST-WHF) obtiene resultados similares al reducir la muerte cardiovascular u Hospitalización por IC de forma estadísticamente significativa, al igual que el número de Hospitalizaciones por IC valoradas de forma aislada. Sin embargo no demuestran significación estadística en la muerte cardiovascular o por cualquier causa.

La dapagliflozina ha sido el fármaco más estudiado hasta el momento. Los pacientes alcanzaban mejor calidad de vida valorada mediante la escala KCCQ en los estudios DAPA-HF, DECLAR TIMI 58, EMPERIAL REDUCE y DETERMINE REDUCE, afirmando esta última que esa mejoría se debía a la disminución significativa del NT-ProBNP. Tanto DAPA-HF como DECLARE TIMI 58 además redujeron las muertes por causa cardiovascular, hospitalizaciones y no empeoraban la insuficiencia. El primer estudio mencionado fue el único que pudo reflejar la disminución de defunciones de causa no cardíaca. Por su parte el ensayo DETERMINE REDUCE estudió los beneficios que se logran en las pruebas funcionales consiguiendo aumentar su capacidad.

## 10. CONCLUSIÓN

La incorporación de los iSGLT es un tema en auge que está demostrando ser beneficiosa en diferentes enfermedades y órganos, en nuestro caso en la DM y IC-FER. Por lo tanto, se puede concluir:

- La incorporación de los iSGLT2 al tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca ha demostrado ser beneficiosa para los pacientes, en nuestro caso en la DM y IC-FER.
- Disminuyen la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.
- Alguno de los fármacos mejora la calidad de vida, la funcionalidad del corazón y el empeoramiento del fallo cardíaco.
- Se recomienda su introducción como tratamiento de base tanto de la IC como de la DM.
- Producen beneficios tanto en la DM como en la IC, pero también en otras enfermedades como en la insuficiencia renal.
- La dapagliflozina disminuye la mortalidad por cualquier causa.
- Se han registrado casos de cetoacidosis e hipoglucemia.
- Su introducción en la guías clínicas ya es un hecho.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

[1] F. Formiga, M. Camafort, F.J. Carrasco Sánchez. Insuficiencia cardiaca y diabetes: la confrontación de dos grandes epidemias del siglo xxi. Revista Clínica Española [Internet]. 2020; 220 (2): 135-138. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014256519300414?via%3Dihub>

[2] Atlas Writing Group, ESC Atlas of Cardiology is a compendium of cardiovascular statistics compiled by the European Heart Agency, a department of the European Society of Cardiology., Developed in collaboration with the national societies of the European Society of Cardiology member countries, Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European society of cardiology: Cardiovascular disease statistics 2019 (executive summary). Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes [Internet]. 2020 [citado el 23 de mayo de 2022];6(1):7–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31957796/>

[3] Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. The Lancet [Internet]. 2013; 380(9859): 2224-2260. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673612617668> .

[4] Kasper D, Fauci A, Stephen H, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison. Principios de Medicina Interna. Vol 2. 19 ed. Madrid: McGraw Hill; 2016.

[5] Sayago Inés, García Fernando, Segovia Javier. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España en los últimos 20 años. Revista Española de Cardiología [Internet]. 2013; 66: 8649-656. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300893213001814>

[6] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the

Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal* [Internet]. 2021; 42(36): 3599–3726. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>

[7] Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation* [Internet]. 2019; 140(7): 294–324. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31167558/>

[8] García-Ropero Á, Vargas-Delgado AP, Santos-Gallego CG, Badimon JJ. Inhibition of sodium glucose cotransporters improves cardiac performance. *International journal of molecular science* [Internet]. 2019 [citado el 23 de mayo de 2022]; 20(13): 3289. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6651487/>

[9] León D, Gómez R, Fernández AJ, López JM, Pérez de Isla L, Miramontes JP. Tratamiento diurético del paciente con diabetes e insuficiencia cardiaca. El papel de los inhibidores de la SGLT2 y semejanzas con los inhibidores de la anhidrasa carbónica. *Revista Clínica Española* [Internet]. 2019; 219 (4): 208-217. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014256518302972?via%3Dihub>

[10] McMurray Jonh, Solomon Scott, Inzucchi Silvio, Køber Lars, Kosiborod Mikhail, Martinez Felipe, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019; 381(21): 1995-2008. Disponible en: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1911303?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1911303?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)

[11] Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlávek J, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA* [Internet]. 2020; 14; (323/14): 1353-1368. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7157181/>

[12] Nassif ME, Windsor SL, Tang F, Khariton Y, Husain M, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in patients with

heart failure with Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF trial. *Circulation* [Internet]. 2019;140(18):1463–76. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042929>

[13] Wiviott SD, Raz, I, Bonaca Marc P, Mosenzon O, Kato ET, Cahn, A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019; 380(4): 347–57. Disponible en:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1812389>

[14] AstraZeneca. (2021). DETERMINE-reduced - Dapagliflozin Effect on Exercise Capacity Using a 6-minute Walk Test in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. Id. NCT03877237

Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03877237#moreinfo>

[15] Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *The New England journal of medicine* [Internet. 2020. 383(15), 1413–1424. Disponible en:

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2022190?articleTools=true>

[16] Packer Milton, D. Anker Stefan, Butler Javed, Filippatos Gerasimos, Ferreira Joao Pedro, J. Pocock Stuart, et al. Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload: EMPEROR-Reduced Trial. *Journal of the American College of Cardiology*[Internet]. 2021; 77(11): 1381-1392 Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109721002023?via%3Dihub>

[17] Abraham WT, Lindenfeld J, Ponikowski P, Agostoni P, Butler J, Desai AS, et al. Effect of empagliflozin on exercise ability and symptoms in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction, with and without type 2 diabetes. *Eur Heart J* [Internet]. 2021; 42(6):700–10. Disponible en:

<https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/6/700/6044442?login=false>

[18] Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*

[Internet]. 2021; 384(2): 117–28. Disponible en:  
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2030183>

[19] Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, Masiukiewicz U, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Efficacy of ertugliflozin on heart failure-related events in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease: Results of the VERTIS CV trial. *Circulation*[Internet]. 2020; 142(23): 2205–2215. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7717477/>

[20] Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2020; 383(15): 1425–35. Disponible en:  
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2004967>

[21] Elserafy AS, Reda A, Farag E, Mostafa T, Farag N, Elbahry A, et al. Egyptian Atherosclerosis and Vascular Biology Association consensus on the use of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Drug Investig* [Internet]. 2021; 41(12): 1027–36. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8626381/>

[22] Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. Guía ESC 2019 sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Revista Española de Cardiología* [Internet]. 2020; 73(5): 404- 404. Disponible en:  
<https://www.revespcardiol.org/es-guia-esc-2019-sobre-diabetes-articulo-S0300893220300889>