

ISGLT-2: El Nuevo Pilar Del Tratamiento De La Falla Cardíaca

ISGLT-2: The New Pillar of Heart Failure Treatment

Fecha de recibido: 02-Jan-2023, Manuscript No. ipadm-23-13416; **Fecha del Editor asignado:** 04-Jan-2023, PreQC No. ipadm-23-13416(PQ); **Fecha de Revisados:** 18-Jan-2023, QC No. ipadm-23-13416; **Fecha de Revisado:** 20-Jan-2023, Manuscript No. ipadm-23-13416(R); **Fecha de Publicación:** 27-Jan-2023, DOI:10.36648/1698-9465.23.19.1578

Resumen

Antecedentes. La falla cardíaca es un síndrome clínico caracterizado por deterioro de la calidad de vida, uso frecuente de servicios médicos y mortalidad prematura. Su prevalencia se encuentra entre un 1% y un 14% en población estadounidense y Europea, para Colombia se estima una prevalencia de aproximadamente el 2.3% de la población; 1, 2 estudios recientes señalan un aumento del número de muertes por esta etiología en los estados unidos, de 275,000 en 2009 a 310,000 en 2014, esto asociado a un fenómeno en el cual hay un aumento de la expectativa de vida de los pacientes cardiopatas, además del envejecimiento poblacional.

Metodología. Se realizó una revisión bibliográfica a través de diversas bases de datos desde el año 2016 al año 2022; la búsqueda y selección de artículos fue llevada a cabo en revistas indexadas en idioma inglés y español. Se utilizaron como palabras clave: Insuficiencia Cardíaca; Inhibidores del transportador sodio-glucosa tipo 2; Diabetes Mellitus Tipo 2; Agentes antidiabéticos.

Resultados. Los ISGLT-2 tienen un mecanismo de acción en primera instancia por la nutrieries y la glucosuria ya que disminuye la precarga y la poscarga, este se encarga de disminuir el edema intersticial lo cual está asociado a la hipertrofia ventricular, también disminuye la PA, el tono simpático debido a la inhibición directa de la síntesis de noradrenalina a causa del bloqueo de la hidroxilasa de tirosina renal, otro mecanismo es la reducción del consumo de glucosa dado al cardiomiocito a favor del consumo de ácidos grasos y acetona.

Conclusión. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 han demostrado beneficio sobre la morbimortalidad de los pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección preservada como disminuida, también mejorías sobre enfermedades como síndromes metabólicos, enfermedad renal y muerte súbita.

Palabras clave: Insuficiencia Cardíaca; Inhibidores Del Transportador Sodio-glucosa Tipo 2; Diabetes Mellitus Tipo 2; Agentes Antidiabéticos

Abstract

Background: Heart failure is a clinical syndrome characterized by impaired quality of life, frequent use of medical services, and premature mortality. Its prevalence is between 1% and 14% in the US and European population, for Colombia a prevalence of approximately 2.3% of the population is estimated; 1, 2 recent studies point to an increase in the number of deaths from this aetiology in the United States, from 275,000 in 2009 to 310,000 in 2014, this associated with a phenomenon in which there is an increase in the life expectancy of heart patients, in addition to population aging.

Mario Enrique Montoya-Jaramillo¹, Daniela Salcedo-Restrepo², Jorge Armando Fuentes-Romero², David Fernando Ortiz-Pérez^{2*}, Ricardo Andrés Donado-Botero², Katherin Portela-Buelvas^{2,3}, Blanca Meza-Santiago²

¹ Departamento de Medicina Interna
Clínica Cartagena del Mar, Cartagena,
Colombia

² Médico Residente de Especialización de
Medicina Interna, Universidad del Sinú,
Cartagena, Colombia

³ Maestría en Epidemiología. Universidad
del Norte, Barranquilla, Colombia

*Correspondencia:

David Fernando Ortiz-Pérez

✉ david.ortiz.perez94@gmail.com

Methodology: A bibliographic review was carried out through various databases from 2016 to 2022; The search and selection of articles was carried out in indexed journals in English and Spanish. Key words were used: Heart Failure; Sodium-glucose transporter type 2 inhibitors; Diabetes mellitus type 2; antidiabetic agents.

Results: ISGLT-2 have a mechanism of action in the first instance due to nutriereis and glycosuria since it decreases preload and afterload, this is responsible for reducing interstitial edema which is associated with ventricular hypertrophy, it also decreases BP, sympathetic tone due to direct inhibition of norepinephrine synthesis due to renal tyrosine hydroxylase blockade, another mechanism is the reduction of glucose consumption given to the cardiomyocyte in favor of fatty acid and acetone consumption.

Conclusion: Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors have shown benefits on morbidity and mortality in patients with heart failure with preserved and decreased ejection fraction, as well as improvements on diseases such as metabolic syndromes, kidney disease, and sudden death.

Keywords: Heart Failure; Sodium-glucose Transporter Type 2 Inhibitors; Diabetes Mellitus Type 2; Antidiabetic Agents

Introducción

La falla cardíaca es un síndrome clínico caracterizado por deterioro de la calidad de vida, uso frecuente de servicios médicos y mortalidad prematura. Su prevalencia se encuentra entre un 1% y un 14% en población estadounidense y Europea, para Colombia se estima una prevalencia de aproximadamente el 2.3% de la población; [1] estudios recientes señalan un aumento del número de muertes por esta etiología en los estados unidos, de 275,000 en 2009 a 310,000 en 2014, esto asociado a un fenómeno en el cual hay un aumento de la expectativa de vida de los pacientes cardiopatas, además del envejecimiento poblacional. Su asociación a otros estados comórbidos como la obesidad, sobrepeso, diabetes mellitus, síndrome metabólico, enfermedad renal entre otros hacen que su manejo sea un reto para el personal médico, haciendo necesario la individualización de cada individuo y la implementación de esquemas farmacológicos integrales [2].

En su abordaje históricamente se han implementado diversos esquemas farmacológicos como lo son la implementación de bloqueantes del sistema renina angiotensina aldosterona (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II, terapia diurética y el bloqueo neuro humoral, sin embargo en los últimos años se ha descrito el gran beneficio que aportan los inhibidores del transportador sodio glucosa tipo 2, grupo farmacológico perteneciente a las gliflozinas, fármaco antidiabético investigado desde los años noventa.

Son un grupo farmacológico inicialmente descrito en los años 80 con un compuesto con propiedades glucosúricas denominado florzina del cual se derivaron los estudios posteriores que llevaron al desarrollo de los fármacos. Existen dos grupos de receptores descritos los tipo 1 y los tipo 2, los primeros

principalmente localizados a nivel de intestino delgado, con una leve acción a nivel renal, y los segundos con casi exclusividad por las células epiteliales del túbulo contorneado proximal, su acción en este punto consiste en reabsorber aproximadamente el 90% de la glucosa y el 65% del sodio que se excretaría por esta vía; debido a este mecanismo de acción propuesto, al bloquear estos transportadores se ha visto un beneficio a nivel del control glicémico en pacientes diabéticos, sin embargo se han evidenciado sus beneficios en otros sistemas [3].

Entre los posibles mecanismos de acción que influyen en la cardioprotección se encuentra la disminución del estrés oxidativo, su acción diurética al disminuir el umbral osmótico a nivel de túbulo contorneado proximal favoreciendo la excreción de líquidos y además se propone que la excreción de sodio genera una vasoconstricción de las arteriolas aferentes y una vasodilatación a nivel de las arteriolas eferentes, esto enviara un mensaje mediante diversas vías de señalización a la macula densa para suprimir así la liberación de renina, regulando el sistema renina angiotensina aldosterona.

En los últimos años se han realizado diversos estudios y ensayos clínicos que han demostrado una acción favorable, con disminución de morbimortalidad, estancia hospitalaria en grandes grupos heterogéneos de pacientes, demostrando que el fármaco se debe implementar en cualquier estadio clínico de la enfermedad [4].

Metodología

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica desde enero del 2016 en las bases de datos virtuales, Ncbi, Lilacs, Pubmed, Biomed Central, Science direct, entre otras, utilizando los descriptores MeSH: “: Insuficiencia Cardíaca; Inhibidores del transportador sodio-glucosa tipo 2; Diabetes Mellitus Tipo 2; Agentes antidiabéticos.” y sus equivalentes en el idioma inglés: “Heart

Failure; Sodium-glucose transporter type 2 inhibitors; Type 2 Diabetes Mellitus; Antidiabetic agents". Se estableció un criterio de búsqueda para el idioma, escogiendo así artículos en español e inglés. El intervalo de tiempo de búsqueda fue del año 2017 hasta 2022. Se seleccionaron aquellos artículos que contenían información sobre las actualizaciones en el tratamiento de la falla cardiaca. Se obtuvieron un total de 6,393 artículos en todas las bases de datos consultadas, de los cuales se filtraron teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión y se obtuvieron 22 artículos con todos los requisitos planteados anteriormente [Figura 1].

Resultados Y Discusión

Fisiopatología

La falla cardiaca (FC) es un síndrome que se caracteriza por la presencia de síntomas como la disnea, el cansancio excesivo, y en muchas ocasiones con signos de hipervolemia. Su fisiopatología se comprende por una disfunción neuro-hormona crónica como consecuencia del siguiente mecanismo una de las cinco causas; lesión cardiaca, que estimula a los baroreceptores en corazón, aorta y carótida, donde se percibe una baja presión, activando el sistema simpático que genera una vasoconstricción arterial, un aumento del tono adrenérgico al miocardio. También se activa la secreción de hormona anti-diurética lo cual produce una retención de líquido. El riñón comienza a percibir un flujo sanguíneo ineficiente lo cual genera retención de sodio y agua, produciendo una hipertensión arterial [5].

La activación de estos mecanismos genera una hipertrofia y fibrosis cardiaca, lo que hace que empeora esta cascada de disfunción neuro-hormonal, resultando en un edema de hipoperfusión lo que explicaría los signos de descompensación cardiaca.

Factores desencadenantes

En la tabla 1, se encontrará una serie de factores asociados al desencadenante que provoca una FC descompensada:

Fuente

Dentro de las causas de la FC, no existe un sistema de clasificación de estas, muchos pacientes presentan antecedentes de enfermedades cardiovasculares como no cardiovasculares que interactúan con las causas de FC, la identificación de estas comorbilidades forma parte del proceso diagnóstico ya que pueden inferir en opciones de tratamiento específicos.

Comorbilidades asociadas a la FC

Las comorbilidades adquieren un protagonismo bastante importante en el desarrollo de FC, las más frecuentes son; hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus, fibrilación auricular, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica, entre otras [6].

Hipertensión arterial: Es un estado patológico caracterizado por un aumento constante de la presión por encima de 140/90 mm Hg, y es una de las comorbilidades, más prevalente para el desarrollo y progresión de las FC.

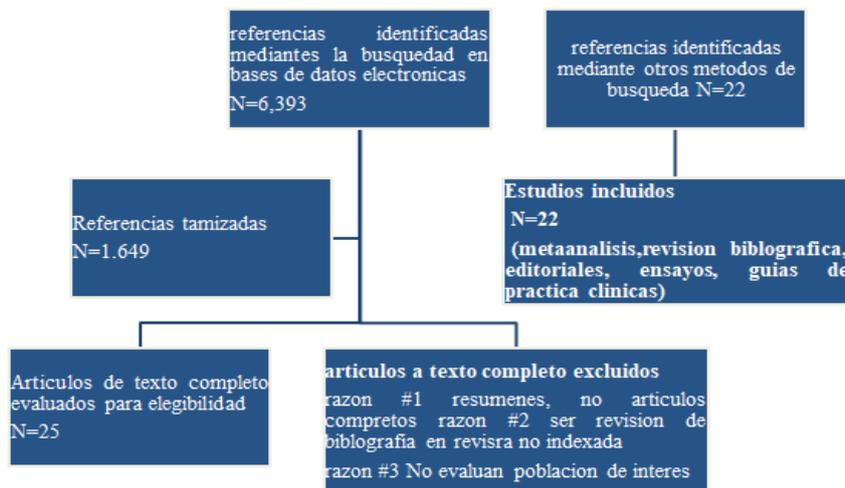


Figura 1 Flow chat of the methodology.

Tabla 1. Desencadenantes de falla cardiaca.

Empeoramiento de la enfermedad cardiaca	Nuevo medicamento
Trastornos electrolíticos	Embolia pulmonar
Nueva enfermedad sistémica	Infección
Incumplimiento de medicamentos	Anemia
Síndrome coronario agudo	Dieta
Hipertensión arterial no controlada	Embarazo
Nuevo trastorno cardiaco	Toxinas

Es importante mencionar que la hipertensión crónica genera una sobrecarga de presión que va evolucionando hasta generar una hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo e IC-FEC y con el tiempo puede terminar en una IC-FER. La gran mayoría de los fármacos utilizados en el tratamiento de la FC también son utilizados en gran medida para el tratamiento de la HTA, lo que genera una ventaja en el manejo de estas dos patologías [6].

Se recomienda en estos casos los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina a los antagonistas del receptor de la angiotensina II, como fármacos de primera generación para tratar la hipertensión arterial en pacientes con FC, ambos inhiben la acción de la angiotensina II, lo que genera un efecto antihipertensivo y disminuye el remodelado ventricular.

Los diuréticos ASA, a dosis bajas han demostrado efectividad en la prevención de la FC y se ha convertido en una opción rentable para los hipertensos con FC, pero cuando se presenta clínica congestiva es importante evaluar el uso de diuréticos tiazídicos por ser más fuertes.

Diabetes mellitus: Comprende un trastorno metabólico bastante frecuente que comparte el fenotipo de la hiperglicemia, es una de las comorbilidades, más frecuentes de la FC y ambas aumentan la posibilidad de padecer la otra.

Es muy bien conocido que la hiperglucemia, y la resistencia a la insulina producen una disfunción microvascular en favorecer el progreso de la aterosclerosis y la enfermedad coronaria, además de que está contribuye al desarrollo y progreso de la insuficiencia renal, empeorando el pronóstico del paciente, la enfermedad cardiovascular es una de las causantes principales de muerte y discapacidad en los pacientes diabéticos, lo que genera que sea de gran importancia el manejo óptimo para estas dos enfermedades [6,7].

Es de suma importancia la realización de ejercicio y acondicionamiento físico cuando se encuentran presentes la DM y la FC, ya que está mejora la función metabólica, aumenta la sensibilidad periférica a la insulina, mejorando en gran medida el porte funcional del paciente.

Dentro del manejo farmacológico de la DM se encuentra la metformina que es el único antidiabético que ha demostrado una alta reducción en la tasa de mortalidad en los pacientes con DM y FC. En la actualidad hay controversia en el uso de sulfonilureas ya que se ha demostrado que aumentan el riesgo de FC.

Obesidad y síndrome metabólico: La obesidad se comprende como un riesgo independiente para la aparición de enfermedades cardiovasculares y FC, esto sucede a través de mecanismos inflamatorios de sobrecarga de volumen, lo que genera hipertrofia, disfunción precoz del ventrículo izquierdo y aumenta la incidencia del desarrollo de FC [6,7,8].

El diagnóstico tiende a ser complicado cuando se asocia a una FC, ya que presentan una clínica similar. La obesidad cursa con niveles de péptidos natriuréticos falsamente bajos lo que genera que la ventana ecocardiográfica no sea muy buena, complicando el diagnóstico de la FC.

El manejo terapéutico es la pérdida de peso para así mejorar su condición de vida, y ayuda a evitar enfermedades derivadas de la obesidad, también se pueden aplicar terapias modernas como el trasplante de corazón o la asistencia de un dispositivo ventricular. Se recomienda la pérdida de peso cuando se tiene un IMC >40kg mejorando así sus síntomas y teniendo una mejor tolerancia al ejercicio físico, lo que implica mejoras en su estilo de vida, lo que incluye una dieta baja en grasa trans, azúcares y aumentar el consumo de frutas, verduras entre otros. La realización del ejercicio físico debe ser al menos 5 veces por semana con un tiempo mínimo de 30 minutos. Esto genera una disminución en la mortalidad total de pacientes y reduce las hospitalizaciones por FC.

Fibrilación auricular: la FA es una de las arritmias, más comunes en pacientes con FC, lo que predispone a una compleja interacción de estas dos comorbilidades, la FC induce a desarrollar una FA la cual esta puede evolucionar a una FC descompensándola, lo que dificulta en gran medida su manejo [8,9].

La FA comprende alteraciones en la sístole auricular, lo que reduce el gasto cardiaco, generando una FA a través de las elevaciones de presiones auriculares, activando el sistema nervioso simpático y renina- angiotensina. Para el manejo terapéutico de la FA y FC, los anticoagulantes orales han mejorado el pronóstico de estos pacientes además del tratamiento estándar de la FC. Los betabloqueantes son medicamentos de primera línea en pacientes con FC controlada. Se ha demostrado reducción en la mortalidad en los pacientes tratados con betabloqueantes, la digoxina se emplea cuando el betabloqueante no consigue un adecuado control de la FC o se genera una intolerancia.

Enfermedad renal crónica: comprende un deterioro progresivo e irreversible de la función renal donde se aprecia una tasa de filtración glomerular <60 ml/min/1,73 m². Esta es una de las comorbilidades más prevalentes en la FC, presentándose en acerca del 50% de los pacientes. La presencia de estas dos enfermedades constituye una combinación nociva.

En su desarrollo participan varios mecanismos fisiopatológicos, así como; la sobrecarga de volumen, sodio, la disminución del gasto cardiaco, inflamación sistemática, remodelación arterial, anemia, entre otros [10].

Tratamiento farmacológico

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT-2): Comprende un tipo de hipoglucemiantes V.O que aumentan la eliminación de la glucosa a través de la orina independiente a la excreción de insulina [11].

Se considera como mecanismo de acción a los SGLT-2 en primera instancia por la nutriereis y la glucosuria ya que disminuye la precarga y la poscarga, este se encarga de disminuir el edema intersticial lo cual esta asociado a la hipertrofia ventricular, también disminuye la PA, el tono simpático debido a la inhibición directa de la síntesis de noradrenalina a causa del bloqueo de la hidroxilasa de tirosina renal, otro mecanismo es la reducción del consumo de glucosa dado al cardiomiocito a favor del consumo de ácidos grasos y acetona [12].

Son eficientes ya que tienen la capacidad de disminuir el estrés oxidativo, aunque existen varias ideas que explican la mejoría de la contractilidad a partir del metabolismo del calcio, se trata del bloqueo del receptor de la NHE1 de forma directa por el ISGLT2 y la disminución del calcio, genera el bloqueo del receptor intracelular, así como también aumenta el calcio mitocondrial.

Durante muchos años ha sido comprobado su efecto en los pacientes sin DM, sin embargo, se encontró en pacientes con FEVI <40% NYHA II-III, péptidos natriuréticos aumentados con TFG \geq 30mL/min/1.73m² [13,14, 15].

Se demostró mejoría a comparación con la depagliflozina en dosis 10mg/días a comparación con el placebo, en pacientes sin DM tipo 1 se demostró mejoría a comparación con la depagliflozina. El inicio precoz de la terapia farmacológica tiene efectos importantes, efecto que también se mantiene en pacientes con FEVI, lo que indica una expectativa en pacientes con FC [16,17].

Los primeros estudios con ISGLT-2 se realizaron en animales en la década de los noventas, el objetivo era la creación de medicamentos que mejorara la hiperglicemia basada en moléculas capaces de estimular la secreción de insulina o que aumentaran la sensibilidad a niveles periféricos [18] [Figura 2].

Indicadores para el uso de SGLT-2

Para la FC y FEVI se ha evidenciado la eficiencia de estos medicamentos independientemente si el paciente presenta DM², la estrategia terapéutica ha demostrado mejorar la morbimortalidad en los pacientes con FC y FEVI reducida. También se establece como plan de tratamiento para pacientes con DM tipo 2 que hayan tenido un ACV o con alto riesgo de padecerla. Igualmente se indica para pacientes con enfermedad renal avanzada o crónica [19].

Los inhibidores de SGLT- 2 han demostrado su eficiencia en diversos estudios, aunque sus beneficios clínicos con fracciones de eyección más altas están menos concretos, la realización

de grandes ensayos permite la examinación de los efectos terapéuticos, y como interactúa con diferentes grupos de pacientes.

Así como el estudio realizado por la investigadora Elena Fuentes Rodríguez et al, que tiene por nombre “Seguridad en la utilización de gliflozinas en pacientes mayores” donde el principal objetivo fue determinar la prevalencia de control de la glucemia, la TA, y la función renal en pacientes mayores a 75 años, los cuales eran tratados con ISGLT-2. Realizaron un estudio donde participo 189 pacientes, donde el 46% utilizaba gliflozinas, donde se observaron cifras de glucemia <6,5% y cifras de hipotensión, teniendo en cuenta que la mayoría de los estudios donde se observaron beneficios cardiovasculares con los ISGLT-2, incluyen pacientes más jóvenes y con cifras menos restrictivas, se debe manejar con mucha precaución la utilización de gliflozinas en pacientes mayores de 75 año [20].

Por otro lado, el estudio de CONAREC, hace énfasis en la comparación de la depagliflozina con el placebo en pacientes funcionales, independientemente del estado glucémico, se demostró una reducción significativa en hospitalizaciones y muerte cardiovascular por FC. Es de importancia conocer su fisiopatología y el correcto abordaje de sus factores de riesgo, considerándose por varios grupos de investigación como un tratamiento terapéutico de primera línea [21].

El estudio DELIVER evidenció la eficacia de la depagliflozina en la insuficiencia cardiaca con FEVI reducida o conservada del 40%, en 6.263 pacientes con FC con una fracción del ventrículo izquierdo superior al 40%, donde se les administró 10 mg de depagliflozina o placebo además de su tratamiento habitual. Los síntomas fueron menores en el grupo que recibió la depagliflozina, tanto en pacientes con FEVI del 60% y en aquellos con FEVI menor de 60%, los resultados fueron equivalentes en pacientes con o sin diabetes. En conclusión, los ISGLT-2 logran reducir el riesgo de hospitalización y muerte cardiaca por FC. Sin embargo, todavía no hay mucha evidencia de la eficacia de los ISGLT-2 en pacientes con FEVI mayor al 40% [22].

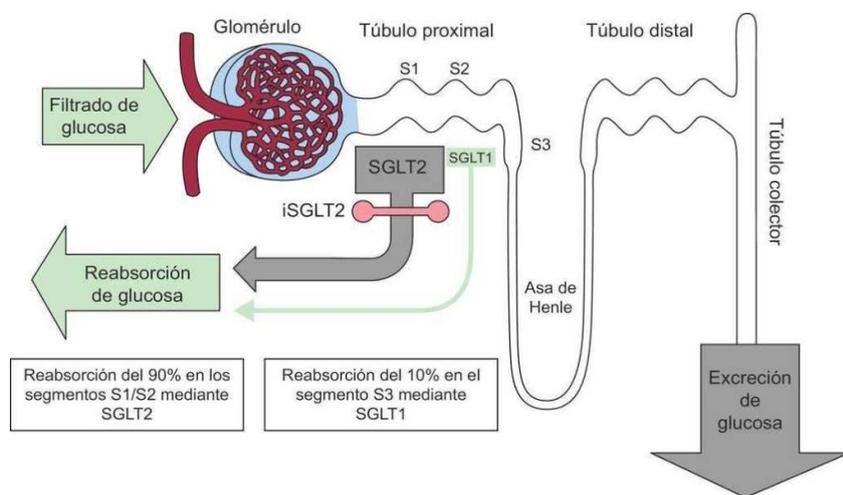


Figura 2 mecanismo de acción de la ISGLT-2.

Conclusión

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 han demostrado beneficio sobre la morbimortalidad de los pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección preservada como disminuida, también mejorías sobre enfermedades como síndromes metabólicos, enfermedad renal y muerte súbita. Se recomienda implementar en las guías de práctica clínica nacionales. El inicio de tratamiento se debe realizar precozmente, dentro de los escenarios clínicos competentes para la utilización de este fármaco.

Referencias

1. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017; 14:591-602.
2. Gómez E. Capítulo 2. Introducción, epidemiología de la falla cardiaca e historia de las clínicas de falla cardiaca en Colombia. *Rev Colomb Cardiol.* 2016; 23:6-12.
3. Carbone S, Lavie CJ, Elagizi A, Arena R, Ventura HO. The impact of obesity in heart failure. *Cardiol Clin.* 2022; 40:209-218.
4. Leslie BR, Gerwin LE. Gliflozins in the management of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2022; 387:478.
5. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet.* 2022; 400:757-767.
6. Adamson C, Kondo T, Jhund P, de Boer RA, Honorio JWC, Claggett B, et al. Dapagliflozin for heart failure according to body mass index: the DELIVER trial. *Eur Heart J.* 2022.
7. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2022; 387:1089-1098.
8. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021; 385:1451-1461.
9. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019; 381: 1995-2008.
10. Peikert A, Martinez FA, Vaduganathan M, Claggett BL, Kulac IJ, Desai AS, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction according to age: The DELIVER trial. *Circ Heart Fail.* 2022.
11. Furtado RHM, Raz I, Goodrich EL, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in type 2 diabetes according to baseline blood pressure: Observations from DECLARE-TIMI 58 trial. *Circ.* 2022; 145: 1581-1591.
12. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020; 383:1413-1424.
13. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 380:347-357.
14. Zelniker TA, Braunwald E. Cardiac and renal effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in diabetes: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72:1845-1855.
15. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75:422-434.
16. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7:845-854.
17. Tomasoni D, Fonarow GC, Adamo M, Anker SD, Butler J, Coats AJS, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors as an early, first-line therapy in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2022; 24:431-441.
18. Mancini GBJ, O'Meara E, Zieroth S, Bernier M, Cheng AYY, Cherney DZI, et al. 2022 Canadian cardiovascular society guideline for use of GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for cardiorenal risk reduction in adults. *Can J Cardiol.* 2022; 38:1153-1167.
19. Chen S, Coronel R, Hollmann MW, Weber NC, Zuurbier CJ. Direct cardiac effects of SGLT2 inhibitors. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21:45.
20. Rodríguez EF, Utiel EP, de Sevilla RSF, Domínguez-Berrueta CH, Alcántara AD, Carretón MJA, et al. Seguridad en la utilización de gliflozinas en pacientes mayores. *J Pharm Care.* 2020; 22:288-305.
21. Manera IC, Vitulich ML, Zanoni CA. Las Gliflozinas, un nuevo horizonte en la insuficiencia cardíaca. *conarec,* 78.
22. Solomon SD, McMurray J, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022; 387:1089-1098.