

**ARTÍCULO ORIGINAL****Inhibidores del SGLT-2 en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida con o sin diabetes: revisión sistémica****SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure and reduced ejection fraction with or without diabetes****Henry Mejía-Zambrano**<sup>1,a</sup><sup>1</sup>Facultad de Medicina Humana, Universidad Privada San Juan Bautista. Lima, Perú.<sup>a</sup>Estudiante de Medicina Humana.**Resumen**

**Objetivo:** Determinar los beneficios de los inhibidores del SGLT-2 en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida con o sin diabetes. **Métodos:** En esta revisión sistemática se incluyeron estudios experimentales, estudios de los inhibidores de SGLT-2 en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida con o sin diabetes. Se realizó una síntesis narrativa formal de los datos recogidos en español e inglés. Las síntesis se centraron en el análisis cualitativo. La calidad de evidencia para cada desenlace se determinó según la metodología Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). **Resultados:** En lo general, los eventos primarios en los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida del grupo de los inhibidores de SGLT-2 fueron menores respecto al grupo placebo (IR:0.65; IC del 95%: 0.64-0.80; p=0.40). Los resultados por muerte cardiovascular en el grupo de los inhibidores del SGLT-2 fueron menores respecto al grupo placebo (IR: 0.60; IC del 95%: 0.40-0.70; p=0.50). Los resultados adversos en los pacientes del grupo de los inhibidores del SGLT-2 fueron menores que el grupo placebo (37% vs 42%, respectivamente) de los diversos estudios. **Conclusión:** Los inhibidores del SGLT-2 mejoran las alteraciones cardiovasculares, incluida la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida y preservada, además reducen la morbilidad cardiovascular en pacientes con o sin diabetes.

**Palabras clave:** Inhibidores del SGLT-2, insuficiencia cardiaca (Fuente: DeCS BIREME).**Abstract**

**Objective:** To determine the benefits of SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure and reduced ejection fraction with or without diabetes. **Methods:** This systematic review included experimental studies, studies of SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction with or without diabetes. A formal narrative synthesis of the data collected in English and Spanish. The summaries focused on qualitative analysis. The quality of evidence for each outcome was determined according to the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) methodology. **Results:** In general, the primary events in patients with heart failure with reduced ejection fraction of the SGLT-2 inhibitor group were lower compared to the placebo group (IR:0.65; 95% CI 0.64-0.80; p=0.40). Results from cardiovascular death in the SGLT-2 inhibitor group were lower than in the placebo group (IR: 0.60; 95% CI 0.40-0.70; p=0.50). Adverse outcomes in patients in the SGLT-2 inhibitor group were lower than the placebo group (37% vs 42%, respectively) from the various studies. **Conclusion:** SGLT-2 inhibitors improve cardiovascular disorders, including heart failure with reduced and preserved ejection fraction, and also reduce cardiovascular mortality in patients with or without diabetes.

**Palabras clave:** SGLT-2 Inhibitors, Heart Failure (Source: MeSH BIREME).

**Citar como:** Mejía-Zambrano H. Inhibidores del SGLT-2 en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida con o sin diabetes: revisión sistémica. Rev. Peru. Investig. Salud. [Internet]; 2022; 6(2): 79-90. <https://doi.org/10.35839/repis.6.2.1131>

**Correspondencia a:** Henry Mejía; [henrymejiazambrano@gmail.com](mailto:henrymejiazambrano@gmail.com)

**Orcid:** Mejía-Zambrano H.; <https://orcid.org/0000-0001-7325-7796>

**Conflicto de interés:** El autor niega conflictos de interés.

**Financiamiento:** Autofinanciado

**Editor:** Bernardo Dámaso, UNHEVAL

**Recibido:** 10 de julio de 2021

**Aprobado:** 17 de abril de 2022

**En línea:** 30 de abril de 2022

**Coyright:** 2616-6097/©2022. Revista Peruana de Investigación en Salud. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC-BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>). Permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios.

## Introducción

La pérdida de masa de miocárdica a causa del infarto agudo de miocardio sigue siendo la causa de insuficiencia cardiaca de con fracción de eyección reducida (HFrEF)<sup>(1)</sup>. La pérdida de función contráctil conduce a la activación neuro humoral con expansión del volumen del líquido extracelular que no solo precipita las manifestaciones congestivas de la insuficiencia cardiaca como edema y disnea, sino que también conduce a una remodelación cardiaca adversa con fibrosis e hipertrofia que exacerba aún más la extensión de la disfunción cardiaca<sup>(2)</sup>.

La reducción de hospitalización de los pacientes por insuficiencia cardiaca (HHF), fue un importante hallazgo en tres grandes ensayos de resultados cardiovasculares, EMPA-REG Outcome, CANVAS y DECLARE TIMI 18, que examinaron la seguridad y la eficacia de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina, respectivamente<sup>(3,4,5)</sup>. Recientemente, el ensayo DAPA HF demostró una reducción de la HHF y la muerte cardiovascular (CV), independiente del estado glucémico, lo que demuestra que estas clases de agentes no solo previenen la HHF, sino que pueden usarse como tratamiento verdadero para la insuficiencia cardiaca (IC)<sup>(6)</sup>. Estos estudios, sugieren que los inhibidores de SGLT2 previenen la insuficiencia cardiaca. Además, de las acciones diuréticas y hemodinámicas relacionadas de los inhibidores de SGLT2, también se propusieron efectos sobre el metabolismo miocárdico, los transportadores de iones, la fibrosis, las adipocinas y la función vascular<sup>(7)</sup>. Estas acciones, junto con la preservación de la función renal, también beneficiarían a los pacientes con insuficiencia cardiaca establecida, incluido aquellos pacientes sin diabetes, en aquellos que no se probaron los inhibidores de SGLT2<sup>(8)</sup>.

En esta revisión sistemática, el objetivo se centra en el resumen de los resultados de los grandes ensayos clínicos de los inhibidores de SGLT2 y sus posibles mecanismos de beneficios en los pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida con o sin diabetes mellitus.

## Materiales y métodos

Este informe de revisión sistemática, se realizó conforme a los ítems de referencia para publicar protocolos de revisión sistemática y meta-análisis (PRISMA)<sup>(9)</sup>.

### Criterios de elegibilidad

En esta revisión sistemática se incluyeron a) estudios experimentales; b) estudios de los inhibidores de SGLT-2 en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida con o sin diabetes; c) estudios con texto disponible y d) se incluyeron estudios en el idioma inglés y español. Se excluyeron a) cartas al editor, resúmenes, documentos; b) estudios de los inhibidores de SGLT-2 en pacientes que no tengan insuficiencia cardiaca sin fracción de eyección reducida con o sin diabetes; c) estudios sin datos confiables; d) fuentes duplicadas; e) estudios sin datos confiables y d) estudios distintos a los idiomas del español e inglés.

### Búsqueda o estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica de literatura en Pub Med, MEDLINE y JAMA hasta el 24 de junio de 2021. El autor elaboró las estrategias de búsqueda, según las recomendaciones del Manual Cochrane de revisiones sistemáticas. Se empleó términos de búsqueda de vocabulario controlado para MEDLINE (MeSH), enlazados en término de texto para cada uno de los conceptos seleccionados mediante operadores booleanos: "SGLT-2 INHIBITORS", "HEART FAILURE", "TREATMENT AND HEART FAILURE", "SGLT2 INHIBITORS AND HEART FAILURE". No se emplearon filtros de fecha ni restricción de formato del documento de búsqueda. Se realizaron estrategias de búsqueda, con la herramienta de búsqueda avanzada en la base de datos, antes de aprobar un consenso final de las estrategias de búsqueda. La estrategia de búsqueda completa está en el material suplementario de este informe de revisión. Se utilizó el programa de *Mendeley*, para la gestión de referencias bibliográficas, y para la eliminación de artículos duplicados.

### Selección de estudios y extracción de datos

La revisión fue realizada por el autor. Se recuperó los textos completos de los artículos para verificar la elegibilidad y verificar la lista de inclusión y exclusión. Se utilizó el programa Microsoft Excel para la extracción, almacenamiento y el análisis de datos. Se extrajeron los siguientes datos: autor, referencia, país, población de estudio, características de la población, calidad del estudio, diseño de estudio, resultado del grupo intervención y control.

### Síntesis de resultados

Se realizó una síntesis narrativa formal de los datos recogidos, no se realizó una síntesis estadística formal. Las

síntesis se centraron en el análisis cualitativo de las manifestaciones clínicas mencionadas, en cada uno de los países de los estudios publicados.

### Evaluación de la calidad de estudio

La calidad de evidencia para cada desenlace se determinó según la metodología Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)<sup>(10)</sup>, que toma los siguientes criterios: diseño de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia en los resultados, ausencia de evidencia directa, imprecisión, sesgo de publicación y de tratarse de estudios observacionales se considera el tamaño del efecto, la gradiente dosis-respuesta y el efecto de dosis residual. De acuerdo a esta metodología, existen 4 niveles para la calificación de la evaluación de la calidad de evidencia y las referencias de este estudio de revisión (Tabla 1) y (Tabla 2).

**Tabla 1**  
*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE): Interpretación de niveles de evidencia*

Nivel de Evidencia GRADE	Características
Alta	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza/ certeza que se tiene en el resultado estimado.
Moderada	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado
Baja	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado
Muy baja	Cualquier resultado estimado es muy incierto

Fuente: revisión bibliográfica.

**Tabla 2**  
*Perfil de Evidencia de los inhibidores de SGLT-2 en pacientes con IC y EFr con o sin DM*

#Referencia del estudio	Diseño de estudio	Evaluación de certeza				Número de pacientes		Efecto	Certeza
		Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	ISGLT-2	Control	OR (IC 95%), p	
(6)	Ensayo aleatorio	bajo	moderado	muy serio	moderado	386/2373 (16.3%)	502/2371 (21.2%)	0.74 (0.65-0.85), p<0.001	Alta
(11)	Ensayo aleatorio	bajo	moderado	serio	moderado	608/1222 (49.75%)	614/1222 (50.25%)	0.67 (0.52-0.82), p<0.001	Alta
(12)	Ensayo aleatorio	bajo	bajo	serio	moderado	171/1298 (13.2%)	231/1307 (17.7%)	0.73 (0.60-0.88)	Alta
(13)	Ensayo aleatorio	bajo	moderado	serio	moderado	417/17160 (2.43%)	496/17160 (2.89%)	0.62 (0.45-0.86), p=0.046	Moderado
(14)	Ensayo aleatorio	bajo	moderado	serio	moderado	1777/11691 (15.2%)	1807/10152 (17.8%)	0.84 (0.72-0.99), p=0.039	Moderada
(15)	Ensayo aleatorio	bajo	moderado	serio	moderado	265/4687 (5.7%)	198/2333 (8.5%)	0.66 (0.55-0.79), p=0.7696	Moderada
(16)	Ensayo aleatorio	bajo	moderado	serio	moderado	361/1863 (19.4%)	462/1867 (24.7%)	0.75 (0.65-0.86), p<0.001	Moderada
(17)	Ensayo aleatorio	bajo	moderado	serio	moderado	2373/4744 (50.1%)	2371/4744 (49.9%)	0.76 (0.61-0.95), p=0.76	Moderada
(18)	Ensayo aleatorio	bajo	moderado	serio	moderado	3635/4744 (76.6%)	1109/4744 (23.4%)	0.73 (0.63-0.85), p=0.67	Moderada
(19)	Ensayo aleatorio	bajo	moderado	serio	moderado	162/768 (21%)	209/719 (15.4%)	0.70 (0.57-0.86), p=0.52	Moderada
(20)	Ensayo aleatorio	bajo	moderado	serio	moderado	3635/4744 (76.6%)	1109/4744 (23.4%)	0.51 (0.28-0.94), p=0.03	Moderada
(21)	Ensayo aleatorio	bajo	moderado	serio	moderado	2700/6400 (26.6%)	4100/9700 (40.4%)	0.83 (0.55-1.55)	Moderada

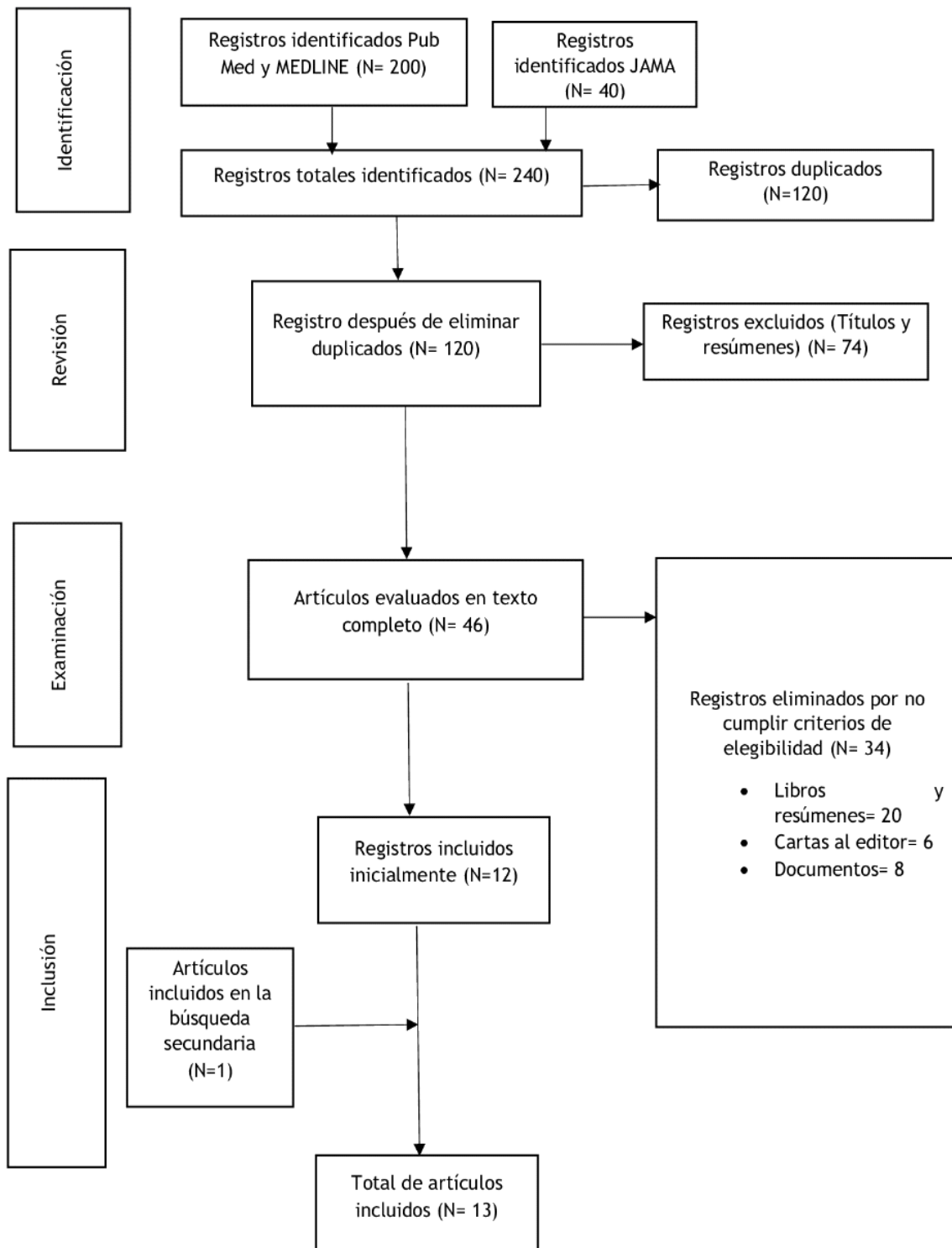
ISGLT-2: inhibidor del cotransportador de sodio glucosa 2, IC: insuficiencia cardiaca, EFr: fracción de eyección reducida, DM: diabetes mellitus OR: odds Ratio, IC 95%: intervalo de confianza del 95%, p= nivel de significancia

## Resultados

### Selección y características de los estudios

En la búsqueda inicial se identificó 240 resultados. Se eliminaron 120 resultados duplicados. Después de filtrar por títulos y resúmenes evaluamos 46 artículos en texto completo. Se registraron inicialmente 12 artículos que brindan información específica relacionada con los objetivos de este estudio. Además, se realizó una búsqueda secundaria de los 12 estudios incluidos inicialmente, de lo cual se incorporaron 1 estudios adicionales, resultando 13 estudios. Finalmente se adjuntaron 13 estudios experimentales, para su posterior análisis y 9 estudios sobre los comentarios para esta revisión (Figura 1).

**Figura 1**  
Flujograma de selección de artículos de ISGLT-2



La mayoría de los artículos provienen de USA (4/12), Brazil (1/12), Polonia (1/12), Australia (2/112), Reino Unido (2/12), Canadá (1/12), España (1/12). El promedio de la población de este estudio fue de 7 050 pacientes. La mayoría fueron hombres y la edad promedio fue de 65 años, de los diferentes estudios (Tabla 03).

### **Resultados de los inhibidores de SGLT-2 en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección deteriorada con o sin diabetes (Tabla 3)**

Bhatt D y et al<sup>(11)</sup>, realizaron un ensayo multicéntrico, doble ciego, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que fueron hospitalizados por empeoramiento de la IC y además de ser asignados al azar para recibir sotagliflozina o placebo. Un total de 1222 pacientes (608 al grupo de sotagliflozina y 614 del grupo placebo) que fueron seguidos en un intervalo de 9 meses. La edad media de los pacientes fue de 70 años; el 33.7 % fueron mujeres y el 66.3 % hombres. Además, encontraron que el 79 % de los pacientes tuvieron una fracción de eyección del ventrículo izquierdo de menos del 50 %. Los pacientes que cumplían con todos los criterios de elegibilidad y estabilidad fueron asignados al azar, ya sea antes o después de los 3 días posteriores al alta hospitalaria para recibir 200 mg de sotagliflozina una vez al día (con una dosis aumentar a 400 mg, dependiendo de los efectos secundarios) o placebo. La primera dosis de sotagliflozina o placebo se administró antes del alta en el 48.8 % y una mediana de 2 días después del alta en el 51.2 %. La tasa de eventos de punto final primario fue menor en el grupo de sotagliflozina que en el grupo placebo (51 frente a 76.3; RR: 0.67; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0.52-0.85;  $p < 0.001$ ). La tasa de muerte por causas cardiovasculares fue de 10.6 en el grupo de sotagliflozina y de 12.5 en el grupo placebo (índice de riesgo, 0.84; IC del 95 %: 0.58-1.22), la tasa de muerte por cualquier causa de muerte fue de 13. La diarrea fue más común con sotagliflozina que con el placebo (6.1 % vs 3.4 %), al igual que la hipoglicemia grave (1.5 % frente a 0.3 %). El porcentaje de los pacientes con hipotensión fue similar en el grupo de sotagliflozina y el grupo de placebo (6.0 % y 4.6 %, respectivamente), al igual que el porcentaje con la lesión renal aguda (4.1 % y 4.4 %, respectivamente). Los beneficios de la sotagliflozina fueron consistentes en los subgrupos preespecificados de pacientes estratificados según el momento de la primera dosis.

McMurray J y et al<sup>(6)</sup>, realizaron un ensayo, controlado con placebo, asignación aleatoriamente a 4744 pacientes (76.6 % varones y 23.4 % mujeres) con IC de clase II, III o IV de la New York Heart Association (NYHA) y una fracción de eyección del 40 % menos para recibir dapagliflozina (en una dosis de 10 mg por día) o placebo, además de la terapia recomendada. La edad media de los pacientes que recibieron dapagliflozina fue de  $66.2 \pm 11$  años y la edad media de los que recibieron placebo fue de  $65.5 \pm 10.8$  años. Durante una mediana de 18.2 meses, el resultado primario se produjo en 386 de 2373 pacientes (16.3 %) en el grupo de dapagliflozina y en 502 de 2371 pacientes (21.2 %) en el grupo placebo (cociente de riesgo: 0.74; IC del 95 %: 0.65-0.85;  $p < 0.001$ ). Un primer episodio de IC que empeoró ocurrió en 273 pacientes (10.0 %) en el grupo de dapagliflozina y en 326 pacientes (13.7 %) en el grupo placebo (cociente de riesgo: 0.70; IC del 95 %: 0.59-0.83). Los resultados de muerte por causas CV fueron de 227 pacientes (9.6 %) en el grupo de dapagliflozina y en 273 pacientes (11.5%) en el grupo placebo (índice de riesgo: 0.82; IC del 95 %: 0.69-0.98); 276 pacientes (11.6 %) y 329 pacientes (13.9 %), respectivamente, murieron por cualquier causa (índice de riesgo: 0.83; IC del 95 %: 0.71-0.97). Los hallazgos de los pacientes con diabetes mellitus fueron similares a los pacientes sin diabetes mellitus.

Petrie M y et al<sup>(12)</sup>, realizaron un ensayo aleatorizado de fase 3 realizado en 410 sitios de 20 países. Reclutaron a 4774 pacientes asignados al azar (la edad media fue de 66 años, 1109 (23 %) fueron mujeres; 2605 (55 %) pacientes sin diabetes mellitus) con IC con clasificación II a IV de la NYHA con una fracción de eyección menor o igual al 40 % y péptido natriurético pro B-tipo N-terminal elevado en plasma para recibir 10 mg de dapagliflozina o placebo una vez al día; 4772 pacientes completaron el ensayo. Entre los pacientes sin diabetes mellitus, el resultado primario ocurrió en 171 de 1298 (13.2 %) en el grupo de dapagliflozina y 231 de 1307 (17.7 %) en el grupo de placebo (cociente de riesgo: 0.73; IC del 95 %: 0.60-0.88). En pacientes con diabetes mellitus, el resultado primario ocurrió en 215 de 1075 (20.0 %) en el grupo de dapagliflozina y 271 de 1064 (25.5 %) en el grupo de placebo (cociente de riesgo: 0.75; IC del 95 %: 0.63-0.90,  $p < 0.80$ ). Entre los pacientes sin diabetes mellitus y un nivel de hemoglobina glucosilada inferior al 5.7 %, el resultado primario se produjo en 118 de 860 pacientes (12.1 %) en el grupo de dapagliflozina y 71 de 419 (16.9 %) en el grupo placebo (cociente de riesgo: 0.67; IC del 95 %: 0.47-0.96). En pacientes con una hemoglobina glucosilada de al menos del 5.7 %, se produjo el resultado primario en 118 de 860 pacientes (13.7 %) en el grupo de dapagliflozina y 160 de 888 (18.0 %) en el grupo placebo (cociente de riesgo: 0.74; IC del 95 %: 0.59-0.94;  $p < 0.72$ ). La depleción de volumen se informó como una complicación en el 7.3 % de los pacientes del grupo de dapagliflozina y el 6.1 % en el grupo placebo entre los pacientes sin diabetes; en el 7.8 % de los pacientes del grupo de dapagliflozina y el 7.8 % en el grupo placebo entre los pacientes con diabetes mellitus. Además, se notificó un evento adverso renal en el 4.8 % de los pacientes del grupo de dapagliflozina y el 6 % en el grupo placebo entre los pacientes sin diabetes y en el 8.5 % de los pacientes del grupo de dapagliflozina y el 8.7 % en el grupo placebo entre los pacientes con diabetes mellitus.

Kato E y et al<sup>(13)</sup>, realizaron un ensayo controlado aleatorizado y doble ciego que compararon 10 mg de dapagliflozina con placebo en 17 160 pacientes (11 640 (67.83 %) varones y 5520 (32.17 %) mujeres, la edad

media fue de 64 años), con diabetes mellitus y alguna enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (ASCVD) o múltiples factores de riesgo para ASCVD, con un seguimiento durante un periodo de 4 años. De la población estudiada, el 671 (3.9 %) tenían IC con fracción de eyección reducida (FE<45 %) (HFrEF), 1316 (7.7 %) pacientes tenían IC sin fracción de eyección reducida conocida (FEr) y 15 173 (88.4 %) pacientes no tenían antecedentes de IC al inicio del estudio. El resultado primario fue que la dapagliflozina redujo más la muerte CV/HHF en pacientes con HFrEF (índice de riesgo (IR): 0.62; intervalo de confianza (IC) del 95 %: 0.45-0.86) que en aquellos sin HFrEF (IR: 0.88; IC del 95%: 0.76-1.02; p=0.046), en quienes el efecto del tratamiento con dapagliflozina fue similar en aquellos con IC sin FEr conocida (IR: 0.88; IC del 95%: 0.66-1.17) y aquellos sin insuficiencia cardiaca (IR: 0.88; IC del 95%: 0.74-1.03). Mientras, que la dapagliflozina redujo la HHF tanto en aquellos con HFrEF (IR: 0.64; IC de 95%: 0.43-0.95), como en aquellos sin HFrEF (IR: 0.76; IC del 95%: 0.62-0.92), redujo la muerte cardiovascular solo en pacientes con HFrEF (IR: 0.55; IC del 95%: 0.34-0.90) pero no en aquellos sin HFrEF (IR: 1.08; IC del 95%: 0.89-1.31; p=0.012). Asimismo, la dapagliflozina redujo la mortalidad por todas las causas en pacientes con HFrEF (IR: 0.59; IC del 95%: 0.40-0.88), pero no en aquellos sin HFrEF (IR: 0.97; IC del 95%: 0.86-1.10; p=0.016).

Furtado R y et al<sup>(14)</sup>, realizaron un ensayo controlado aleatorizado y doble ciego, donde a 17 160 pacientes (10 738 (62.6%) hombres y 6422 (37.4%) mujeres, la edad media fue de 63 años) con diabetes mellitus y ASCVD (n= 6974) o múltiples factores de riesgo (n= 10 186) para dapagliflozina versus placebo. Los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus recibieron 10 mg de dapagliflozina por día o placebo equivalente, según la presencia de ASCVD o factores de riesgo múltiple (MRF), además de la terapia medica estándar para la diabetes mellitus tipo 2 y concomitantes enfermedades. Los dos puntos finales primarios compuestos por MACE (muertes cardiovasculares, infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular isquémico) y el compuesto de muerte CV u HHF. Los pacientes con infarto miocardio (IM) (n=358) formaron un sub grupo de interés preespecificado. En pacientes con IM previo, la dapagliflozina redujo el riesgo relativo de MACE en un 16% y el riesgo absoluto en un 2.6% (15.2% frente a 17.8%, IR: 0.84; IC del 95%: 0.72-0.99; p=0.039), mientras que no hubo efecto en pacientes sin IM previo (7.1% frente a 7.1%; IR: 1.0; IC del 95%: 0.88-1.13; p=0.97), incluso en pacientes con ASCVD, pero sin antecedentes de IM (12.6% frente a 12.8%; IR: 0.98; IC del 95%: 0.81-1.19). Parecía haber un mayor beneficio para MACE dentro de los dos años posteriores al último evento agudo (p=0.007). Las reducciones de riesgo relativo de muerte CV/HHF fueron más similares.

Fitchett D y et al<sup>(15)</sup>, realizaron un ensayo controlado, aleatorizado y doble ciego, en 7020 pacientes (3 287 (72.05%) varones y 1 279 (27.95%) mujeres, la edad media fue de 63 años) con IM o accidente cerebrovascular previo que fueron asignado es dos grupos; la empagliflozina (10 mg por día) y placebo. Los resultados de las muertes por causa CV en el grupo de empagliflozina fue menor que el grupo placebo (172/4687 (3.7%) vs 137/2333 (5.9%); IR: 0.62; IC del 95%: 0.49-0.77; p=0.6182). Los pacientes hospitalizados por IC del grupo empagliflozina fueron significativamente menores que los pacientes del grupo placebo (126/4687 (2.7%) vs 95/2333 (4.1%); IR: 0.65; IC del 95%: 0.50-0.85; p=0.5610) y en todos los pacientes hospitalizados por IC o muerte CV en los grupos de empagliflozina y placebo, respectivamente fueron los siguientes: 265/4687 (5.7%) vs 198/2333 (8.5%); IR: 0.66; IC del 95%: 0.55-0.79; p= 0.7696.

Packer M y et al<sup>(16)</sup>, realizaron un ensayo controlado, aleatorizado y doble ciego, donde asignaron a 3 730 pacientes (2 837 (76.05%) varones y 893 (23.95%) mujeres, la edad media fue de 67 años) con IC de clase II, III o IV y una fracción de eyección del 40% o menos para recibir empagliflozina (10 mg por día) o placebo. El resultado primario fue una combinación de muerte CV u HHF. Durante una mediana de 16 meses, se produjo un evento de resultado primario en 361/1863 (19.4%) pacientes en el grupo de empagliflozina y en 462/1867 (24.7%) pacientes en el grupo placebo (Índice de muerte CV u HHF: 0.75; IC del 95%: 0.65-0.86; p<0.001). El número total de hospitalización por IC fue menor en el grupo de empagliflozina que en el grupo placebo (388/1863 (20.8%) vs 553/1867 (29.6%); IR: 0.75; IC del 95%: 0.58-0.85; p<0.001).

Martinez F y et al<sup>(17)</sup>, realizaron un ensayo controlado aleatorizado y doble ciego, donde reclutaron a 4 744 pacientes (3 635 (76.6%) varones y 1 109 (23.4%) mujeres, la edad media fue de 66.3 años) con HFrEF según la edad. Fueron elegibles pacientes en clase funcional II o superior de la NYHA con una EFr del ventrículo izquierdo ≤ 40% y una elevación moderada de NT-proBNP (péptido natriurético N-terminal pro-tipo B), donde recibieron 10 mg de empagliflozina o placebo. El resultado primario fue la combinación entre la HHF o visita urgente por IC o muerte CV, lo que ocurriera primero. Las categorías de los resultados clínicos de acuerdo a la edad por muerte CV u HHF o visita urgente por IC fueron: Los menores de 55 años (635 pacientes), del grupo empagliflozina fue menor del grupo placebo (52 (15.3%) vs 53 (17.9%); IR: 0.87; IC del 95%: 0.60-1.28; p=0.49); los de 55 a 64 años (1242 pacientes) los resultados fueron menor del grupo de empagliflozina del grupo placebo (96 (15.7%) vs 131 (20.8%); IR: 0.71; IC del 95%: 0.55-0.93; p=0.012); los de 65-74 años (1717 pacientes) del grupo intervención fue menor que el grupo placebo (135 (16.3%) vs 184 (20.7%); IR: 0.76; IC del 95%: 0.61-0.95; p=0.015) y los mayores de 75 años del grupo de empagliflozina fue menor del grupo placebo (103 (17.4%) vs 134 (24%); IR: 0.68; IC del 95%: 0.53-0.88; p=0.003).

Butt J y et al<sup>(18)</sup>, realizaron un ensayo controlado aleatorizado y doble ciego con 4 744 pacientes con HFrEF, de

las cuales 1 109 (23.4%) eran mujeres y la edad media fue de 66 años. Fueron elegibles los pacientes con clase funcional II a IV de la NYHA con una EFr del 40% o menos, donde adicionalmente recibieron 10 mg de dapagliflozina o placebo una vez al día al tratamiento recomendado por las guías. El resultado primario fue la combinación de un episodio de empeoramiento de la IC (HHF o visita urgente por IC que requiere tratamiento intravenoso) o muerte CV. En comparación con el placebo, la dapagliflozina redujo el riesgo de empeoramiento de los episodios de IC o muerte CV en un grado similar tanto en hombres como mujeres: (IR: 0.73; IC del 95%:0.63-0.85) y (IR: 0.79; IC del 95%: 0.59-1.06), respectivamente;  $p=0.67$ . Con la dapagliflozina se observaron beneficios consistentes para los componentes del resultado primario y la mortalidad por todas las causas. En comparación con el placebo, la dapagliflozina aumento la proporción de pacientes con una mejoría significativa de los síntomas y disminuyo la proporción con empeoramiento de los síntomas, independientemente del sexo. La interrupción del fármaco del estudio y los eventos adversos graves no fueron más frecuentes en el grupo de dapagliflozina que en el grupo placebo en ambos sexos.

Kosiborod M y et al<sup>(19)</sup>, realizaron un ensayo controlado aleatorizado y doble ciego, llamado DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse-Outcome in Heart Failure), donde reclutaron a un total de 4 443 pacientes (3 452 (77.7%) varones y 991 (22.3%) mujeres, la edad media fue de 66.3 años) con HFrEF. Fueron elegibles los pacientes con clase funcional  $\geq$  II según la clasificación de la NYHA, con una EFr del ventrículo izquierdo a  $\leq$  40%, adicionalmente se dieron 10 mg de dapagliflozina o placebo una vez al día. El resultado primario en el ensayo DAPA-HF fue la combinación de un episodio de empeoramiento de la IC (HHF o visita urgente por IC) o muerte CV. Los resultados de muerte CV, HHF o visita urgente por IC de acuerdo a la edad de los pacientes fueron los siguientes: Los resultados de menores de 65.6 años (1 487 pacientes) del grupo dapagliflozina fue menor del grupo placebo ( $p=0.52$ ); (162/768 (21%) vs 209/719 (29%); IR: 0.70; IC del 95%: 0.57-0.86); los de 65.7 a 87.5 años (1 564 pacientes) del grupo intervención fueron menores del grupo placebo (119/773 (15.4%) vs 152/791 (19.2%); IR: 0.77; IC del 95%: 0.61-0.98) y los mayores de 87.5 años (1 392 pacientes) del grupo dapagliflozina fueron menores los resultados que el grupo placebo (73/693 (10.5%) vs 116/699 (16.6%); IR: 0.62; IC del 95%: 0.46-0.83).

Berg D y et al<sup>(20)</sup>, realizaron un ensayo controlado aleatorizado y doble ciego con 4 744 pacientes (1 109 mujeres (23.4%), la edad media fue de 63 años) con HFrEF crónica. El estudio inscribió a pacientes en las clases II a IV de la NYHA y con una EFr ventricular izquierda del 40% o menos, la mediana de seguimiento fue de 18.2 meses. El resultado primario fue la muerte CV o empeoramiento de la IC. La reducción en el resultado primario con dapagliflozina fue rápidamente evidente, con un beneficio estadísticamente significativo sostenido a los 28 días después de la aleatorización (IR:0.51; IC del 95%: 0.28-0.94;  $p=0.03$ ). Un total de 2 251 (47.4%) pacientes habían sido previamente hospitalizados por IC y 1 301 (27.4%), siendo hospitalizados en los 12 meses anteriores a la inscripción. Además, la dapagliflozina redujo el riesgo relativo del resultado primario en un 16% (IR: 0.84; IC del 95%: 0.69-1.01). En consecuencia, los pacientes con una hospitalización por IC más reciente tendieron a experimentar mayores reducciones del riesgo absoluto con dapagliflozina a los 2 años (IR: 0.021; IC del 95: -0.019 a -0.061).

Figtree G y et al<sup>(21)</sup>, realizaron un ensayo control aleatorizado y doble ciego en 10 142 pacientes (6 511 (64.2%) varones y 3 631 (35.8%) mujeres, la edad media fue de 63.3 años) en el programa CANVAS (Canagliflozin cardiovascular Assessment Study) con HFrEF. El tiempo medio de seguimiento fue de 188.2 semanas. Adicionalmente, se dieron 10 mg de canagliflozina una vez al día. Los eventos de todos los pacientes con muerte fatal u hospitalización por IC del grupo canagliflozina fueron menores del grupo placebo (6.4 vs 9.7; IR: 0.83; IC del 95%: 0.55-0.89); los pacientes con HFrEF del grupo canagliflozina fue significativamente menor del grupo placebo (2.7 vs 4.1; IR: 0.69; IC del 95%: 0.48-1.00).

Li J y et al<sup>(22)</sup>, realizaron un ensayo controlado aleatorizado y doble ciego de los efectos de la canagliflozina sobre los biomarcadores en los pacientes con IC con diabetes mellitus tipo 2. Se identifico que los cambios tempranos después de la aleatorización en los niveles de 3 biomarcadores (relación albumina urinaria: creatinina, bicarbonato sérico y urato sérico) median el efecto de la canagliflozina en la IC. Niveles promedio post-aleatorización de 14 biomarcadores (presión arterial sistólica, lipoproteínas de baja densidad y de alta densidad, colesterol total, cociente albumina urinaria: creatinina, peso, índice de masa corporal, aminotransferasas, hematocrito, concentración de hemoglobina, albumina sérica, concentración de eritrocitos, bicarbonato sérico y urato sérico) se indentificaron como mediadores significativos. Los 3 biomarcadores con mayor efecto mediador fueron la concentración de eritrocitos (45%), la concentración de hemoglobina (43%) y el urato sérico (40%) en el grupo de canagliflozina.

**Tabla 3***Resultados de los inhibidores de SGLT-2 en pacientes con IC y EFr con o sin diabetes*

Autor y Año/País	Diseño	Población	Características de la población	Intervención	Comparación	Resultados
Bhatt D y et al, 2021/ EE.UU <sup>(11)</sup>	Ensayo multicéntrico, aleatorio, abierto y controlado	1222 pacientes 608 del grupo sotagliflozina 614 del grupo placebo	Pacientes con DM2 hospitalizados por IC 37% fueron mujeres 66.3% fueron hombres La edad me fue de 70 años	200 mg de sotagliflozina una vez al día por 9 meses	Grupo placebo o atención estándar	La tasa de eventos de punto final primario fue menor en el grupo sotagliflozina que el grupo placebo (51 vs 76.3; IR: 0.67; IC 95%: 0.52-0.85). La tasa de muerte CV fue de 10.6 del grupo sotagliflozina y de 12.5 del grupo placebo. La diarrea fue común en el grupo sotagliflozina que el grupo placebo (6.1% vs 3.4%) e igual que la hipoglicemia (1.5% vs 0.3%). Los pacientes con hipotensión arterial fue similar en ambos grupos (6% vs 4.6%) y la lesión renal fue menor en el grupo sotagliflozina del grupo placebo (4.1% vs 4.4%)
McMurray J y et, 2019/ EE.UU <sup>(6)</sup>	Ensayo clínico aleatorizado y abierto	4 744 pacientes 386 del grupo dapagliflozina 502 del grupo placebo	Pacientes con IC clase II-IV de la NYHA 76.6% varones 23.4% mujeres La edad media fue de 66.2 ± 11 años	10 mg de dapagliflozina una vez al día	Grupo placebo	Los resultados de muerte por causa C fue de 227 (9.7%) pacientes en el grupo de dapagliflozina y 273 (11.5% del grupo placebo (IR: 0.82; IC 95%: 0.69-0.98); 276 (11.6%) pacientes y 329 (13.9%) pacientes murieron por cualquier causa (IR: 0.83; IC 95%: 0.7-0.97). Los hallazgos de los pacientes con DM fueron similares a los paciente sin DM.
Petrie M, et al. 2020/ Reino Unido <sup>(12)</sup>	Ensayo clínico, abierto y no aleatorizado	4 744 pacientes 171 del grupo dapagliflozina 231 del grupo placebo	Pacientes con IC clase II-IV de la NYHA y Efr<40% 77% varones 23 mujeres La eda media fue de 66 años	10 mg de dapagliflozina una vez al día	Grupo control	Entre los pacientes sin diabetes mellitus, el resultado primario ocurrió en 171 pacientes del grupo dapagliflozina y 231 del grupo placebo. En pacientes con DM, el resultado primario ocurrió en 215 pacientes en el grupo dapagliflozina y 271 pacientes en el grupo placebo (IR: 0.75; IC 95%: 0.63-0.90; p<0.80). En pacientes con una hemoglobina glucosilada de al menos del 5.7%, se produjo el resultado primario de 118 pacientes del grupo dapagliflozina y 888 pacientes del grupo placebo. Se notificó IRA en 4.8% pacientes del grupo dapagliflozina y 6% del grupo placebo en pacientes sin diabetes.
Kato E, et al. 2019/ EE.UU <sup>(13)</sup>	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado	17 160 pacientes 471 del grupo dapagliflozina 496 del grupo placebo	Pacientes con DM y ASCVD 67.83% varones 32.17% mujeres La edad media fue de 64 años	10 mg de dapagliflozina una vez al día	Grupo placebo	El resultado primario fue que la dapagliflozina redujo más la muerte CV/HHF en pacientes con HFrEF (IR: 0.62; IC 95%: 0.45-0.86) que en aquellos sin HFrEF (IR: 0.88; IC 95%: 0.76-1.02); en quienes el efecto del tratamiento con dapagliflozina fue similar en aquellos con IC sin FEr conocida (IR: 0.88; IC 95%: 0.66-1.17) y aquellos sin IC (IR: 0.88; IC 95%: 0.74-1.03)
Furtado R, et al. 2019/ España <sup>(14)</sup>	Ensayo abierto, aleatorizado por conglomerados	17 160 pacientes 1 777 del grupo dapagliflozina 1 807 del grupo placebo	Pacientes con DM y enfermedad CV aterosclerótica establecida 62.6% varones 37.4% mujeres La edad media fue de 63 años	10 mg de dapagliflozina una vez al día	Grupo placebo	La dapagliflozina redujo el riesgo relativo de MACE en un 16% y el riesgo absoluto en un 2.6% (15.2% vs 17.8%; IR: 0.84; IC 95%: 0.72-0.99; p=0.039) mientras que no hubo en pacientes sin IM previo (7.1% vs 7.1%; IR: 1.0; IC 95%: 0.88-1.13; p=0.97), incluso en pacientes con enfermedad CV aterosclerótica establecida pero sin antecedentes de IM (12.6% vs 12.8%; IR: 0.98; IC 95%: 0.81-1.19). Las reducciones de riesgo relativo de muerte CV/HHF fueron más similares.



<p>Fitchett D, et al. 2019/Canada<sup>(15)</sup></p>	<p>Ensayo abierto, controlado y aleatorizado.</p>	<p>7 020 pacientes 265 del grupo empagliflozina 198 del grupo placebo</p>	<p>Pacientes con IM y accidentes cerebrovasculares 72.05% varones 27.95% mujeres  La edad media fue de 63 años</p>	<p>10 mg de dapagliflozina una vez al día</p>	<p>Grupo placebo</p>	<p>Los resultados de las muertes por causa CV en el grupo de empagliflozina fue menor del grupo placebo (3.7% vs 5.9%; IR: 0.62; IC 95%: 0.49-0.77; p=0.6182). Los pacientes hospitalizados por IC del grupo empagliflozina fueron significativamente menores que los pacientes del grupo placebo (2.7% vs 4.1%; IR: 0.65; IC 95%: 0.50-0.85; p=0.5610).</p>
<p>Packer M, et al. 2020/Reino Unido<sup>(16)</sup></p>	<p>Ensayo aleatorio multicéntrico, ciego y controlado</p>	<p>3 730 pacientes 361 del grupo empagliflozina 462 del grupo placebo</p>	<p>Pacientes con IC de clase II-IV de la NYHA y EFr &lt;40% 76.05% varones 23.95% mujeres  La edad media fue de 67 años</p>	<p>10 mg de empagliflozina una vez al día</p>	<p>Grupo placebo</p>	<p>Durante una media de 9 meses, se produjo un evento de resultado primario en 19.4% pacientes del grupo empagliflozina y 24.7% pacientes del grupo placebo (Índice de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca: 0.75; IC 95%: 0.65-0.86; p&lt;0.001). El número total de hospitalizaciones por IC fue menor en el grupo de empagliflozina que del grupo placebo (20.8% vs 29.6%; IR: 0.75; IC 95%: 0.58-0.85; p&lt;0.001)</p>
<p>Martinez Fy et al. 2020/Brazil<sup>(17)</sup></p>	<p>Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado</p>	<p>4 744 pacientes 2373 del grupo empagliflozina 2371 del grupo placebo</p>	<p>Pacientes con IC y Efr&lt;40% 76.6% varones 23.4% mujeres  La edad media fue de 66.3 años</p>	<p>10 mg de empagliflozina una vez al día</p>	<p>Placebo</p>	<p>Los resultados primarios en los menores de 55 años, del grupo empagliflozina fue menor del grupo placebo (15.3% vs 17.9%; IR: 0.87; IC 95%: 0.60-1.28; p=0.49) y los mayores de 75 años del grupo empagliflozina fue menor que el grupo placebo (17.4% vs 24%; IR: 0.68; IC 95%: 0.53-0.88; p=0.003). Los eventos adversos graves (anemia, neutropenia, leucopenia, IM, hipertiroidismo, trastornos gastrointestinales, etc) del grupo empagliflozina fue menor del grupo placebo (37.80% vs 41.98%) y la mortalidad por cualquier causa del grupo empagliflozina fue menor respecto al grupo placebo (12.8% vs 14.06%)</p>
<p>Butt y et al. 2021/Polonia<sup>(18)</sup></p>	<p>Ensayo controlado aleatorio, multicéntrico y abierto</p>	<p>4 744 pacientes 3 635 del grupo dapagliflozina 1 109 del grupo placebo</p>	<p>Pacientes con IC y Efr&lt;40% 76.6% varones 23.4% mujeres  La edad media fue de 66 años</p>	<p>10 mg de dapagliflozina una vez al día</p>	<p>Placebo</p>	<p>El resultado primario fue la combinación de un episodio de la IC (hospitalización por IC o visita urgente por IC que requiere tratamiento intravenoso) o muerte cardiovascular. En comparación con el placebo, la dapagliflozina redujo el riesgo de empeoramiento de los episodios de IC o muerte CV en un grado similar tanto en hombres como en mujeres (IR: 0.73; IC 95%: 0.63-0.85) y (IR: 0.75; IC 95%: 0.59-1.06), respectivamente. Con la dapagliflozina se evidenció buenos resultados en la mortalidad por todas las causas y la dapagliflozina aumentó la proporción de pacientes con una mejoría significativa de los síntomas y disminuyó la proporción con empeoramiento de los síntomas, independiente del sexo.</p>
<p>Kosiborod M y et al. 2020/Australia<sup>(19)</sup></p>	<p>Estudio controlado, aleatorizado y multicéntrico</p>	<p>4 443 pacientes 162 del grupo dapagliflozina 209 del grupo placebo</p>	<p>Pacientes con IC y Efr &lt;40% 77.7% varones 22.3% mujeres  La edad media fue de 66.3 años</p>	<p>10 mg de dapagliflozina una vez al día</p>	<p>Atención con placebo</p>	<p>Los resultados primarios de los menores de 65.6 años del grupo dapagliflozina fue menor del grupo placebo (21% vs 29%; IR: 0.70; IC 95%: 0.57-0.86) y los mayores de 87 años del grupo dapagliflozina fue menor del grupo placebo (10.5% vs 16.6%; IR: 0.62; IC 95%: 0.46-0.83)</p>

		4 744 pacientes	Pacientes con IC			Los resultados primarios por dapagliflozina fue rapidamente evidente, con un beneficio estadisticamente significativo a los 28 dias despues de la aleatorizacion (IR: 0.51; IC 95%: 0.28-0.94; p=0.03). Un total de 2 251 (47.4%) pacientes habian sido previamente hospitalizados por IC y 1 301 (27.4%) siendo hospitalizados en los 12 meses anteriores a la inscripcion. Ademas, la dapagliflozina redujo el riesgo relativo del resultado primario en un 16% (IR: 0.84; IC 95%: 0.69-1.01).
Berg D, et al. 2021/EE.UU. <sup>(20)</sup>	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado	3 635 del grupo dapagliflozina	3 635 varones 1 109 mujeres	10 mg de dapagliflozina una vez al día	Placebo	
		1 109 del grupo placebo				
			La edad media fue de 63 años			
		1 0142 pacientes	Pacientes con IC			Los eventos de todos los pacientes con muerte fatal u hospitalizacion por IC del grupo canagliflozina fue menores del grupo placebo (6.4 vs 9.7; IR: 0.83; IC 95%: 0.55-0.89) y los pacientes con IC y EFr del grupo canagliflozina fue significativamente menor del grupo placebo (2.7 vs 4.1; IR: 0.69; IC 95%: 0.48-1.0)
Figtree y et al. 2019/Australia <sup>(21)</sup>	Ensayo controlado aleatorio de etiqueta abierta	2 700 del grupo canagliflozina	64.2% varones 35.8% mujeres	10 mg de canagliflozina una vez al día	Placebo	
		4 100 del grupo placebo				
			La edad media fue de 63.3 años			

SGLT-2: cotransportador sodio glucosa 2, IC: insuficiencia cardiaca, EFr: fracción de eyeccion reducida, DM: diabetes mellitus, CV: cardiovascular, NYHA: New York Heart Association, IM: infarto miocardio, ASCVD: enfermedad cardiovascular aterosclerotica establecida, IRA: insuficiencia renal aguda, HFrEF: insuficiencia cardiaca con fraccion de eyeccion reducida, FER: fraccion de eyeccion reducida, HHF: hospitalizacion por insuficiencia cardiaca, MACE: muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular, IR: indice de riesgo, IC 95%: intervalo de confianza del 95%, p: nivel de significancia V.O: vía oral, E.V: vía endovenosa.

## Discusión

En esta revisión sistemática se analizó los efectos de los inhibidores de SGLT-2 en pacientes con IC con o sin diabetes de varios artículos experimentales. Los resultados de la tasa de eventos primarios de este estudio (pacientes HHF o muerte CV) del grupo sotagliflozina fueron menores que los del grupo placebo; así mismo, en otros ensayos clínicos, Bhatt y et al<sup>(11)</sup>, Petrie M y et al<sup>(12)</sup> y Berg D y et al<sup>(20)</sup>, obtuvieron resultados positivos y disminuyeron el riesgo del evento primario del grupo de algún inhibidor del SGLT-2 sobre el grupo placebo, en sus respectivos ensayos. Los resultados de estudio sobre tasa de muertes CV en pacientes con o sin diabetes del grupo de los inhibidores del SGLT2 fueron menores que los del grupo placebo; los estudios McMurray J y et al<sup>(6)</sup> y Fitchett D y et al<sup>(15)</sup> demostraron que los resultados de la tasa de muerte CV en pacientes con IC y diabetes fueron menores que los del grupo placebo (9.7% vs 11.5%, respectivamente).

Los resultados de este estudio, respecto a los grupos de edad de los pacientes con IC, fueron positivos y de menor riesgo que los del grupo placebo. De igual forma se corroboró con el estudio de Kosiborod y et al<sup>(19)</sup>, donde concluyen que los que los pacientes con HFrEF, menores de 65 años y mayores de 87 años tuvieron resultados positivos y de menor riesgo que del grupo placebo. Además, los resultados de este estudio, se encontró que los pacientes con diabetes mellitus, IM y ASCVD del grupo dapagliflozina redujeron el riesgo de MACE en comparación del grupo placebo. Igualmente, los estudios de Furtado R y et al<sup>(14)</sup>, demostraron de los resultados sobre pacientes con MACE del grupo dapagliflozina fueron menores en comparación que el grupo placebo.

En este estudio se observó que los inhibidores del SGLT-2 redujo la muerte CV en aquellos pacientes con HFrEF a comparación de los pacientes que no padecen HFrEF. Es así, en el estudio realizado por Kato E y et al<sup>(13)</sup> donde encontraron que la dapagliflozina redujo más la muerte CV en pacientes con HFrEF que en aquellos pacientes sin HFrEF. Además, se observó en este estudio, que los eventos adversos fueron mayores en el grupo placebo respecto a los inhibidores del SGLT-2. Martínez F y et al<sup>(17)</sup> observaron que los pacientes que recibieron el placebo, mostraron reacciones adversas (anemia, neutropenia febril, IM, trastornos gastrointestinales, etc), respecto al grupo empagliflozina, (37.80 vs 41.98%, respectivamente).

## Limitaciones del estudio

En primer lugar, esta revisión sistemática se realizó bajo el supuesto de que las características iniciales de los pacientes en los ensayos incluidos eran suficientemente similares. Las discrepancias en las características de los pacientes y la terapia de base posiblemente podrían haber contribuido a la heterogeneidad clínica; sin embargo, en este estudio se observó una alta heterogeneidad estadística. En segundo lugar, solo 9 ensayos se diseñaron para evaluar los efectos cardiovasculares de los inhibidores de SGLT-2, el resto evaluó la seguridad cardiovascular como resultado secundario y la tercera limitación, fue la baja disponibilidad de textos de los ensayos controlados aleatorizados por parte de las revistas.

## Conclusión

Los inhibidores del SGLT-2 mejoran las alteraciones cardiovasculares, incluida la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida y preservada, además reducen la morbilidad cardiovascular en pacientes con o sin diabetes.

## Contribución de los autores

El autor Henry Mejía-Zambrano, participo en: concepción de la idea del manuscrito, análisis del estudio, redacción del primer borrador del artículo, metodología, recolección de datos, edición crítica del artículo, aceptación del contenido final del artículo y aprobación de la versión final para publicación.

## Referencias bibliográficas

1. Hill J, Olson E. Plasticidad cardiaca. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 [citado el 19 de junio del 2021]; 358: 1370-1380. doi: 10.1056/NEJMra072139.
2. Connelly KA, Zhang Y, Desjardins JF y col. Los efectos independientes de la carga de la empagliflozina contribuyen a mejorar la función cardíaca en la insuficiencia cardíaca experimental con fracción de eyección reducida. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2020 [citado el 19 de junio del 2021]; 19 (1): 13. Disponible: doi: 10.1186/s12933-020-0994-y.
3. Neal B, Perkovic V, Mahaffey K, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondun N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 [citado el 19 de junio del 2021]; 377(7): 644-657. doi:10.1056/NEJMoa1611925.
4. Zinman B, Wanner C, Lachin J, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 [citado el 19 de junio del 2021]; 373(22): 2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
5. Wiviott S, Raz I, Bonaca M, Mosenzon O, Kato E, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 [citado el 19 de junio del 2021]; 380(4): 347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
6. McMurray J, Solomon S, Inzucchi S, Køber L, Kosiborod M, Martinez F, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 [citado el 19 de junio del 2021]; 381(21): 1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
7. Verma S, McMurray J. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia* [Internet]. 2018 [citado el 19 de junio del 2021]; 61: 2108-2117. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7.
8. Zelniker T, Wiviott S, Raz I, Kyungah I, Erica L, Marc P, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* [Internet]. 2019 [citado el 19 de junio del 2021]; 393:31-39. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X.
9. PRISMA. Informe transparente PRISMA de Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis [Internet]. OTTWA: PRISMA; 2015 [citado el 19 de junio del 2021] Disponible en: <http://www.prisma-statement.org>
10. Neumann I, Pantoja T, Peñaloza B, Cifuentes L, Rada G. El sistema GRADE: un cambio en la forma de evaluar la calidad de evidencia y la fuerza de recomendaciones. *Rev Med Chile* [Internet]. 2014 [citado el 19 de junio del 2021]; 142: 630-635 Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v142n5/art12.pdf>.
11. Bhatt D, Szarek M, Steg P, Cannon C, Leiter L, McGuire D, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 [citado el 19 de junio del 2021]; 384(2): 117-128. doi:10.1056/NEJMoa2030183.
12. Petrie M, Verma S, Docherty K, Inzucchi S, Anand I, Bělohávek J, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients with Heart Failure with and Without Diabetes. *JAMA - Journal of the American Medical Association* [Internet]. 2020 [citado el 19 de junio del 2021]; 323(14): 1353-1368. doi:10.1001/jama.2020.1906.
13. Kato E, Silverman M, Mosenzon O, Zelniker T, Cahn A, Furtado R, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* [Internet]. 2019 [citado el 19 de junio del 2021]; 139(22): 2528-2536. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130.

14. Furtado R, Bonaca M, Raz I, Zelniker T, Mosenzon O, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction: Subanalysis From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation* [Internet]. 2019 [citado el 19 de junio del 2021]; 139(22): 2516-2527. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039996.
15. Fitchett D, Inzucchi S, Cannon C, McGuire D, Scirica B, Johansen O, et al. Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation* [Internet]. 2019 [citado el 20 de junio del 2021]; 139(11): 1384-1395. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037778.
16. Packer M, Anker S, Butler J, Filippatos G, Pocock S, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 [citado 20 de junio del 2021]; 383(15): 1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
17. Martinez F, Serenelli M, Nicolau J, Petrie M, Chiang C, Tereshchenko S, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights from DAPA-HF. *Circulation* [Internet]. 2020 [citado 20 de junio del 2021]; 141(2): 100-111. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044133.
18. Butt J, Docherty K, Petrie M, Schou M, Kosiborod M, O'Meara E, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Men and Women with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure Trial. *JAMA Cardiology* [Internet]. 2021 [citado 20 de junio del 2021]; 6(6): 678-689. doi:10.1001/jamacardio.2021.0379.
19. Kosiborod M, Jhund P, Docherty K, Diez M, Petrie M, Verma S, et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results from the DAPA-HF Trial. *Circulation* [Internet]. 2020 [citado 20 de junio del 2021]; 141(2): 90-99. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138.
20. Berg D, Jhund P, Docherty K, Murphy S, Verma S, Inzucchi S, et al. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin and Significance of Prior Heart Failure Hospitalization in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiology* [Internet]. 2021 [citado 21 de junio del 2021]; 6(5): 499-507. doi:10.1001/jamacardio.2020.7585.
21. Figtree G, Rådholm K, Barrett T, Perkovic V, Mahaffey K, De Zeeuw D, et al. Effects of Canagliflozin on Heart Failure Outcomes Associated With Preserved and Reduced Ejection Fraction in Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the CANVAS Program. *Circulation* [Internet]. 2019 [citado 21 de junio del 2021]; 139(22): 2591-2593. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040057.
22. Li J, Woodward M, Perkovic V, Figtree G, Heerspink H, Mahaffey K, et al. Mediators of the Effects of Canagliflozin on Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes. *JACC: Heart Failure* [Internet]. 2020 [citado 21 de junio del 2021]; 8(1): 57-66. doi: 10.1016/j.jchf.2019.08.004.