

Los inhibidores SGLT2: una mirada al futuro del tratamiento de la insuficiencia cardíaca

ANA NOUEL^{1,2}, JOSÉ LUIS WINTER^{1,2}, LUIS SEPÚLVEDA¹

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the management of heart failure

Heart failure (HF) is a global health problem. There is a strong association between HF and type 2 diabetes mellitus (DM2), with an increasing prevalence of patients having both conditions concomitantly. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2) significantly reduce cardiovascular events, including cardiovascular death. In this article we will focus on the current evidence about the effectiveness of these medications in adults with heart failure with reduced or preserved ejection fraction.

(Rev Med Chile 2022; 150: 1647-1654)

Key words: Clinical Trial; Heart Failure; Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors.

La insuficiencia cardíaca (IC) es un problema de salud mundial. Los pacientes con IC sufren hospitalizaciones recurrentes y deterioro de su calidad de vida¹. Aun cuando no se dispone de cifras nacionales chilenas a este respecto, cifras internacionales estiman que la prevalencia de esta enfermedad asciende a 3% de la población, aumentando en forma progresiva con la edad. Siendo en este momento, la principal causa de hospitalización en servicios de Medicina Interna en mayores de 65 años con cifras de mortalidad durante la hospitalización que fluctúan entre 2%-20% y un riesgo de fallecer o ser rehospitalizado hasta 50% en los próximos seis meses². Hasta hace poco tiempo, el pilar farmacológico del tratamiento para la IC con fracción de eyección reducida (IC-FEr) era en base a tres fármacos: inhibidores del sistema renina-angiotensina, betabloqueantes y antagonistas de mineralocorticoides³. Este régimen se ha mantenido relativamente sin cambios durante la última década hasta la reciente adición del fármaco que combina un inhibidor de neprilisina con un antagonista del receptor de angiotensina: el sacubitrilo-valsartan.

Por otra parte, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) representa una de las mayores enfermedades crónicas en el mundo actual⁴, con una prevalencia mundial estimada de 9,3% en individuos entre 20 y 79 años. En Chile, la prevalencia de personas con DM2 o sospecha de tenerla fue de 12,3% en el año 2017⁵.

Durante los últimos años, se ha descrito una clara asociación entre la IC y la DM2, con cada vez más pacientes que conviven con ambas patologías. Éstos tienen un peor pronóstico que aquellos con una de estas patologías de forma aislada. Se describe que la IC tiene más del doble de probabilidades de desarrollarse en pacientes con DM2 independientemente de la presencia de enfermedad coronaria y la prevalencia de IC en pacientes con DM2 es de hasta 23%, siendo incluso más alta en los mayores de 60 años. De hecho, la IC es la segunda forma más frecuente de debut de enfermedad cardiovascular en pacientes con DM2, representado 14,1%^{1,6}.

Ante este escenario, los organismos reguladores exigen a los fabricantes de productos farmacéuticos que realicen ensayos para excluir un exceso de

¹Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile.

²Servicio de Cardiología. Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río. Santiago, Chile.

Este trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 11 de febrero de 2022, aceptado el 29 de noviembre de 2022.

Correspondencia a:
Dr. Luis Sepúlveda
Departamento de Enfermedades Cardiovasculares,
Clínica Alemana de Santiago.
Av. Vitacura 5951. Vitacura,
Santiago, Chile.
lsepulvedam@alemana.cl

riesgo cardiovascular con el uso de nuevos agentes hipoglucemiantes en pacientes con DM2. Varios de estos ensayos han confirmado la seguridad de los medicamentos antidiabéticos. De manera inesperada, estos estudios identificaron a los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (ISGLT2), que redujeron de forma significativa los eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos con riesgo cardiovascular y, ante los promisorios resultados, fueron evaluados en pacientes con IC y DM2 con resultados promisorios, llegando incluso a estudios en pacientes con IC sin DM2.

Los ISGLT2 aumentan la excreción urinaria de glucosa independientemente de la secreción de insulina, inhibiendo la reabsorción de glucosa en el segmento S1 del túbulo proximal renal. Entre estas drogas se incluyen: dapagliflozina (2008: publicado por primera vez en una revista), canagliflozina (2010), ipragliflozina (2011), tofogliflozina (2012), empagliflozina (2012), luseogliflozina (2013) y sotagliflozina (2019). Los principales mecanismos de acción propuestos de los ISGLT2 se resumen en la Figura 1.

La cantidad de nueva información sobre ISGLT2 en IC crece rápidamente⁴, y se han instalado como un nuevo pilar farmacológico en la terapia de IC⁷, demostrando reducir el riesgo de hospitalización y mortalidad en pacientes con IC⁸. El siguiente artículo busca resumir la evidencia actual del uso de ISGLT2.

Evidencia

El ensayo EMPA-REG OUTCOME fue el primero que mostró una reducción de la mortalidad cardiovascular en pacientes de alto riesgo con DM2. Este ensayo aleatorizó a 7.020 pacientes con DM2, aterosclerosis establecida y con múltiples factores de riesgo a 10 mg o 25 mg de empagliflozina diariamente versus placebo. El *outcome* principal fue muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio (IAM) o accidente cerebrovascular (ACV) no mortal, demostrando un beneficio significativo en los pacientes del grupo empagliflozina. No hubo diferencias significativas

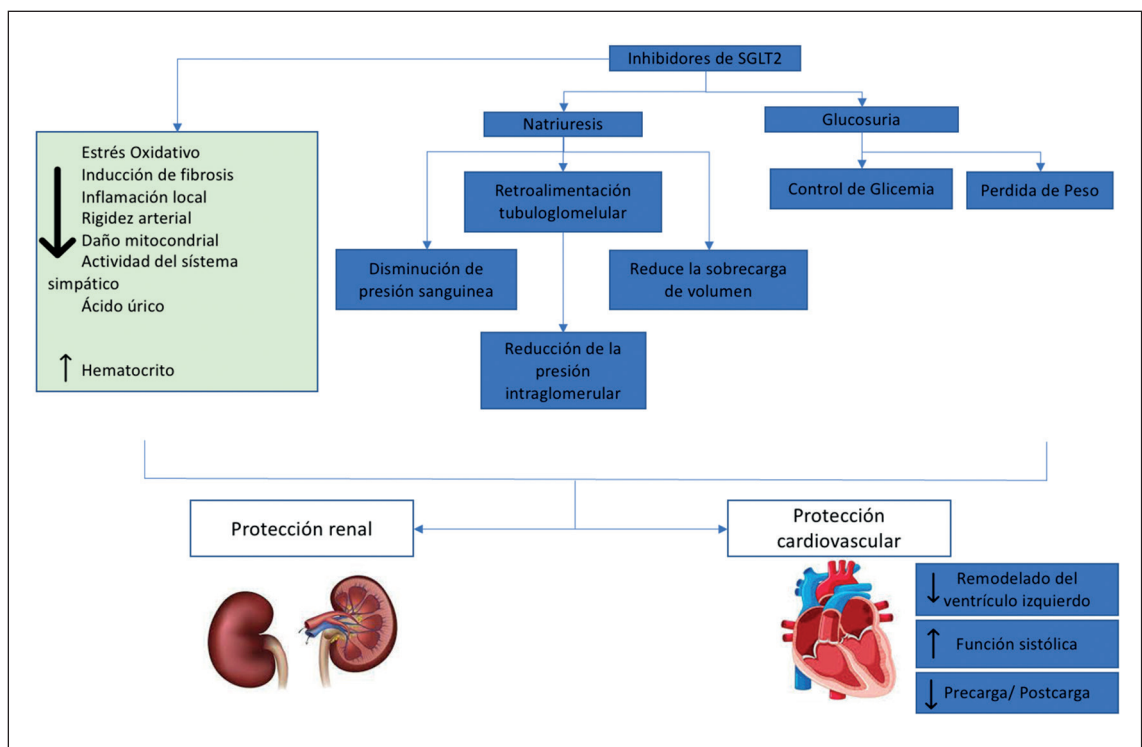


Figura 1. Principales efectos de los ISGLT2. Modificado desde Zelniker³.

en las tasas de IAM o ACV, pero hubo 38% menos de riesgo de muerte cardiovascular y una reducción de 32% del riesgo de muerte por cualquier causa con empagliflozina.

Por otra parte, en el estudio CANVAS, la canagliflozina provocó una reducción de 14% en outcome de eventos cardiovasculares combinados (muerte cardiovascular, IAM o ACV). Pese a que en este estudio solo 14% de los participantes tenían IC, la incidencia de ésta, tanto con fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) preservada como reducida, pareció atenuarse con canagliflozina⁷.

Posteriormente, en el estudio en DECLARE-TIMI58, se evaluaron pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o factores de riesgo cardiovascular (incluido 10% con insuficiencia cardíaca de cualquier tipo) que fueron tratados con dapagliflozina. En este estudio no se observaron diferencias en las tasas de muerte cardiovascular, IAM, o ACV isquémico. Sin embargo, los pacientes tratados con dapagliflozina tuvieron una reducción de 17% en la muerte cardiovascular o la hospitalización por IC, un hallazgo impulsado por una reducción relativa de 27% en el riesgo de hospitalización por IC⁷. Más recientemente, la dapagliflozina redujo el riesgo de empeoramiento de la IC o muerte por causas cardiovasculares en pacientes con IC y FEVI reducida, independientemente de la presencia o ausencia de DM2⁹.

En el estudio SOLOIST-WHF pacientes con DM2 que tuvieron una hospitalización reciente por IC donde fueron aleatorizados a recibir sotagliflozina o placebo iniciada antes o inmediatamente después del alta. El resultado principal fue el número de muertes cardiovasculares, hospitalizaciones y visitas urgentes por IC. La tasa de eventos fue menor en el grupo de sotagliflozina que en el grupo de placebo (51% frente a 76,3%; HR: 0,67; IC 95%: 0,52 a 0,85; $p < 0,001$). La tasa de muerte cardiovascular y de muerte por cualquier causa también fue menor en el grupo de sotagliflozina. Siendo el primer estudio que evaluó el inicio temprano de un ISGLT2 luego de hospitalización por IC¹⁰.

Por otro lado el estudio SCORED involucro pacientes con DM2, enfermedad renal crónica, y riesgo de enfermedad cardiovascular quienes fueron randomizados a recibir sotagliflozina o placebo. El resultado principal fue el número de muertes cardiovasculares y hospitalizaciones

y visitas urgentes por IC. El grupo sotagliflozina mostró una significativa reducción del outcome principal (HR: 0,74; IC 95%: 0,63 a 0,88; $p < 0,001$) con una menor tasa de muerte cardiovascular de sotagliflozina en comparación con placebo, lo mismo se observó con respecto a hospitalización por IC¹¹.

A pesar de la diversidad de la gravedad de la enfermedad aterosclerótica entre los diversos estudios, el riesgo de desarrollar de IC disminuyó significativamente en pacientes con DM2 tratados con ISGLT2, y este resultado fue consistente en todos los ensayos¹². Por otra parte, el uso de estos medicamentos, redujo significativamente el riesgo de hospitalización por IC, como la empagliflozina, que redujo en hasta 35% la hospitalización por IC, con beneficios observados en pacientes con y sin IC documentada al inicio del estudio⁶. La canagliflozina en el programa CANVAS y la dapagliflozina en DECLARE-TIMI 58 mostraron una eficacia similar a la empagliflozina en EMPA-REG OUTCOME para prevenir la hospitalización por IC y muerte¹³.

Evidencia en Insuficiencia cardiaca FE reducida (IC-FER)

Los mecanismos del beneficio de este grupo de medicamentos en la IC aún están en estudio. Pequeños estudios observacionales sugieren que el tratamiento de la DM2 con ISGLT2 mejora la presión de llenado del ventrículo izquierdo (VI), medida por ecocardiografía y el índice de volumen auricular izquierdo. Los mecanismos moleculares a través de los cuales los ISGLT2 pueden modular la estructura y función cardíacas no están del todo claros, postulando alteraciones del metabolismo y la energía del miocardio, diuresis inducida por glucosuria, sin activación concomitante del sistema renina-angiotensina-aldosterona e inhibición del transportador miocárdico de sodio-hidrógeno^{14,15}.

Desde el punto de vista clínico, más recientemente, el ensayo DAPA-HF extendió los beneficios de los ISGLT2 de pacientes con DM2 a pacientes con IC-FER sin DM¹⁶. Este ensayo incluyó pacientes con IC sintomática y una FEVI $< 40\%$ para recibir dapagliflozina 10 mg al día o placebo, además de la terapia estándar para IC. La mayoría de los pacientes (58%) no tenían antecedentes de DM2 al inicio del estudio. El uso de la terapia médica acorde a las guías fue alto,

incluidos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (56%), antagonistas del receptor de angiotensina (27%) o sacubitril-valsartán (11%), betabloqueadores (96%) y antagonistas del receptor de mineralocorticoides (71%)¹⁴. El *outcome* primario fue hospitalización o la visita urgente por IC o la muerte cardiovascular, donde los pacientes del grupo dapagliflozina experimentaron menos eventos que los asignados a placebo (16,3% versus 21,2%; HR 0,74; IC de 95%: 0,65 a 0,85; $P < 0,001$). La dapagliflozina también redujo la incidencia de cada uno de los componentes del *outcome* primario independiente de la presencia de DM2. Con respecto a muerte cardiovascular se obtuvo diferencia significativa a favor de dapagliflozina (HR 0,82) como también para el deterioro de la función renal^{14,17}.

La dapagliflozina se asoció con una reducción de mortalidad cardiovascular y eventos en relación con falla cardíaca, también se asoció a mejoría de los síntomas de IC y de la calidad de vida. Los beneficios encontrados en este estudio se observaron tanto en los pacientes diabéticos como en aquellos sin esta patología y también a lo largo de todos los rangos etarios. No se encontraron efectos adversos o de seguridad diferentes al grupo placebo¹⁷. No hubo diferencias significativas en hipoglicemia, amputaciones, cetoacidosis diabética o eventos adversos renales¹⁴.

Posteriormente, el ensayo EMPEROR-Reduced reclutó a 3.730 pacientes sintomáticos con IC-FEe asignados aleatoriamente a empagliflozina o placebo¹⁸. Después de un promedio de 16 meses, la empagliflozina mostró una reducción de 25% en la combinación de muerte cardiovascular u hospitalización por IC y una reducción de 8% en la mortalidad por todas las causas, aunque este último no fue estadísticamente significativo (HR 0,92, IC de 95% 0,77-1,10). Al igual que la dapagliflozina en DAPA-HF, el efecto beneficioso de la empagliflozina con respecto al resultado primario fue independiente de la presencia de DM2¹⁰. Además, también se observó protección renal en pacientes con IC sin DM2 con el uso de empagliflozina, observando que la tasa anual de disminución de la función renal fue más lenta que en el grupo de placebo entre los pacientes con IC con clase funcional superior a 2¹⁹.

Es importante observar la magnitud del efecto observado. La reducción del riesgo relativo en la mortalidad por todas las causas de 17% para

dapagliflozina se compara con una reducción de 23% para los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina versus placebo²⁰, una reducción de 34%-65% para los betabloqueantes versus placebo²¹, y una reducción de 30% para espirolactona versus placebo²². Si bien el tamaño del efecto del ISGLT2 es ligeramente menor, uno podría esperar rendimientos decrecientes de cada terapia acumulativa²³. Sacubitril-valsartán, por ejemplo, mostró una reducción de mortalidad absoluta de 16% similar sobre enalapril, y este hallazgo generó rápidos cambios en las guías clínicas²⁴. Si bien aún se están realizando estudios intensivos en IC-FEe, todavía no hay evidencia de que el beneficio se limite a un solo miembro de esta clase de fármacos. Cabe señalar que la canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina se han asociado con marcadas reducciones en las hospitalizaciones por IC⁷.

Es importante destacar que en EMPEROR-HF no se obtuvo significancia estadística en cuanto a reducción de mortalidad (HR 0,92 (0,75-1,12), en comparación al DAPA-HF (HR 0,82 (0,69-0,98)). Sin embargo, en un posterior metaanálisis, se comprobó que el impacto en reducción de mortalidad es un efecto de clase, identificando a ambos fármacos como eficaces en aumentar la sobrevida (HR 0,87 (0,79-0,95))²⁵.

Evidencia en Insuficiencia cardíaca FE preservada (IC-FEe)

La IC-FEe se encuentra en aproximadamente 40% de los sujetos diabéticos y no diabéticos con IC. Las características de la IC-FEe incluyen aumento de la rigidez del VI, deterioro de la relajación del VI, disminución del recuento de microvasos y alteración de la relajación de pequeño vaso¹².

La disfunción diastólica subclínica del VI, es un predictor independiente de resultados adversos y un factor causante importante del desarrollo de IC-FEe, siendo altamente prevalente en personas con DM2^{26,27}. Por lo tanto, es intuitivo especular que una gran proporción de participantes en las pruebas históricas del ISGLT2 podría haber tenido una disfunción diastólica del VI oculta o incluso una IC no diagnosticada. Dadas las rápidas reducciones en las hospitalizaciones por IC, pero no los eventos relacionados con la aterosclerosis observados con los ISGLT2, es posible que los beneficios de esta clase de medicamentos se deban a efectos

hemodinámicos tempranos favorables sobre la función del VI más que a través de la modulación de mecanismos aterotrombóticos²⁸.

Se han realizado varios estudios clínicos para investigar el efecto de los ISGLT2 sobre la estructura y función del VI²⁹. Los estudios que han utilizado la ecocardiografía transtorácica han demostrado que empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina, luseogliflozina y tofogliflozina pueden reducir el índice de masa del VI y la función diastólica después de solo 3 a 6 meses de duración del tratamiento en personas con diabetes. El primer estudio que mostró una mejor función diastólica del VI basado en cambios en doppler tisular fue realizado con empagliflozina en solo 10 pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular³⁰. En particular, también se han demostrado mejoras en la función diastólica, basadas en las proporciones E/A y E/e', en un estudio que incluyó principalmente a personas con diabetes que tenían IC-FEp³¹.

Si bien la mayoría de los estudios de ecocardiografía no encontraron ninguna diferencia en la función sistólica del VI o en los diámetros y volúmenes del VI, un estudio encontró una mejora en la FEVI después de iniciar dapagliflozina en personas con diabetes que tenían IC-FER o IC-FEp estable²⁹.

Los resultados preliminares de EMPA-HEART, un estudio aleatorizado controlado con placebo sobre ISGLT2 que utilizó imágenes de resonancia magnética cardíaca demostró que la empagliflozina puede reducir el índice de masa del VI en personas con diabetes y con enfermedades cardiovasculares, particularmente en aquellas con índice de masa del VI > 60 g/m² al inicio del estudio³². En contraste, un estudio más pequeño controlado con placebo que utilizó imágenes de resonancia magnética cardíaca demostró que la empagliflozina reduce el volumen telediastólico del VI, probablemente debido a una reducción en el volumen plasmático, pero que no afectó la masa del VI³³. Ambos estudios no encontraron ningún cambio estadísticamente significativo en la FEVI, lo que puede ser un reflejo de los pequeños tamaños de muestra²⁹.

En el estudio EMPEROR-Preserved donde incluyen pacientes con IC FEp (> 50%) y levemente reducida (40%-49%), con y sin DM2, la empagliflozina redujo significativamente la combinación de muerte cardiovascular y hospitalización por IC

en 21% ($p = 0,0003$), este beneficio fue uniforme en todos los subgrupos preespecificados, incluidos la FEVI, el sexo y la DM2. Además, la empagliflozina redujo las hospitalizaciones totales (primeras y recurrentes) por IC en 27% ($P < 0,001$). Por lo que estos resultados representan el primer ensayo que muestra los beneficios inequívocos de cualquier fármaco en los principales resultados de IC en pacientes con FEp³⁴. En un análisis preespecificado de los subgrupos divididos según FEVI, la reducción de muerte y hospitalización fue significativa en los grupos con FEVI de 40%-59%.

Recientemente, en el estudio DELIVER donde también incluyeron pacientes con IC-FEp > 40% y con FEVI recuperada > 40%, para recibir dapagliflozina (10 mg/día) o placebo, se observó un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en 11,8% de los pacientes en el grupo de dapagliflozina y 14,5% en el grupo de placebo; la muerte cardiovascular ocurrió en 7,4% de los pacientes y 8,3%, respectivamente. Los resultados fueron similares entre los pacientes con una FEVI de 60% o más y aquellos con una FEVI inferior a 60%, además de aquellos con FEVI recuperada, y los resultados fueron similares en análisis de subgrupos, incluidos pacientes con o sin DM2. Por lo que redujo el riesgo combinado de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular en pacientes con IC-FEp³⁵.

Varios metaanálisis recientemente publicados donde se analizaron 21.947 pacientes del DELIVER, EMPEROR-Preserved, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced y SOLOIST-WHF, incluyendo pacientes con IC en todo el espectro de la FE, mostró que los ISGLT2 reducen significativamente el riesgo de mortalidad y el empeoramiento de la IC y mejoran los síntomas y el estado de salud general cuando se agregan a la terapia estándar para la IC, por lo que se deben considerar como terapia fundamental en todos los pacientes con IC, independientemente de la FEVI o del entorno de atención^{25,36} (Tabla 1).

Conclusiones y recomendaciones

En la actualidad, tanto las guías de insuficiencia cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología de 2021 como la American Heart Association del 2022, recomiendan el uso de dapagliflozina o empagliflozina en pacientes con IC-FER para re-

Tabla 1. Comparaciones de los ensayos clínicos de los ISGLT2

Medicamento	Pruebas de ensayos clínicos	Rango de dosis	n/población/ seguimiento	Indicaciones actuales	Consideraciones de uso
Canagliflozina	CANVAS	100 mg con el desayuno, puede aumentar a 300 mg con el desayuno si TFG > 60 ml/min/1,73 m ²	10.142/ DM2 con elevado riesgo cardiovascular, con TFG > 30 ml/min Seguimiento: 3,6 años	Para reducir el riesgo de empeoramiento de la función renal, muerte cardiovascular y hospitalización, para insuficiencia cardiaca en pacientes con DM2 y albuminuria > 300 mg/día	65% de biodisponibilidad oral No recomendado en insuficiencia hepática grave. No recomendado si TFG < 30 ml/min/1,73 m ² Advertencia: un mayor riesgo de amputación
Empagliflozina	EMPA-REG OUTCOME EMPOROR-Reduced EMPEROR-Preserved	10 mg al día, puede aumentar a 25 mg si se usa para el control glucémico 10 mg al día	7.020/ DM2 y enfermedad cardiovascular Seguimiento: 3,1 años 3.730/ IC- FEr con y sin DM2 Seguimiento: 16 meses 5.988/ IC- FEp con y sin DM2 Seguimiento: 2,6 meses	Reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida Reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por IC	Debe suspenderse si la TFG es persistentemente inferior a 45 ml/min/1,73 m ² según el etiquetado; sin embargo, solo se excluyó la TFG < 20 ml/min/1,73 m ² en EMPOROR-Reduced Puede usarse en insuficiencia hepática 78% biodisponible
Dapagliflozina	DECLARE-TIMI 58 DAPA- HF DELIVER	5 mg al día, puede aumentar a 10 mg al día Empezar con 10 mg al día para indicaciones cardiovasculares 10 mg al día	17.000/ DM2 con múltiples factores de riesgo cardiovascular Sub grupo 671/ IC- FEr y DM2 Seguimiento: 4,2 años 4.744/ IC- FEr con y sin DM2 Seguimiento: 18,2 meses 6.263/ IC- FEp con y sin DM2 Seguimiento: 2,3 años	Reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca en adultos, con DM2 y enfermedad cardiovascular o factores de riesgo establecidos Reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardiaca en adultos con IC-FER (NYHA II-IV) Reducir el riesgo combinado de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca o muerte cardiovascular en pacientes con IC-FEp	Sin ajuste de dosis en la disfunción hepática, pero poco estudiado en la insuficiencia hepática grave No recomendado si TFG < 45 ml/min/1,73 m ² ; contraindicado si TFG < 30 ml/min/1,73 m ²
Sotagliflozina	SOLOIST-WHF SCORED	200 mg una vez al día, con un aumento a 400 mg una vez al día si no se produjeron efectos secundarios inaceptables	1.222/DM que tuvieron hospitalización reciente por IC Seguimiento: 9 meses 10.584/ DM2 y ERC (TFG 25-60 ml/min con y sin albuminuria) y riesgo de enfermedad cardiovascular Seguimiento: 16 meses	Reducción de muertes por causa cardiovascular, hospitalizaciones y visitas urgentes por insuficiencia cardiaca	La diarrea, infecciones micóticas genitales, depleción de volumen y cetoacidosis diabética fueron más comunes con sotagliflozina, en comparación con placebo

DM2: diabetes mellitus tipo 2, IC: insuficiencia cardiaca, IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada, ERC: enfermedad renal crónica, TFG: tasa de filtración glomerular.

ducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte, además de terapia médica óptima para pacientes con IC-FER independientemente del estado de diabetes^{37,38}.

Con respecto a Chile, la última actualización de la guía clínica de IC fue en el 2015, quedando en espera de una pronta actualización de la guía debido al gran volumen de evidencia sobre el uso y beneficios de los ISGLT2, mejorando las condiciones de carga ventricular, el metabolismo cardíaco, la bioenergética, el remodelado ventricular y efectos cardioprotectores directos, incluso posiblemente antiarrítmicos, para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte.

Referencias

- Butler J, Hamo C, Filippatos G, Pocock S, Bernstein R, Brueckmann M, et al. The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *European Journal of Heart Failure* 2017; 19: 1390-400 doi: 10.1002/ejhf.933.
- Guía Clínica Insuficiencia Cardíaca. Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular y Ministerio de Salud. 2015 https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/11/GUIA-CLINICA-INSUFICIENCIA-CARDIACA_web.pdf.
- Bolam H, Morton G and Kalra PR. Drug therapies in chronic heart failure: a focus on reduced ejection fraction. *Clin Med*. 2018; 18: 138-45.
- Zelniker T, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors *JACC* 2020; 75 (4): 422-34.
- Gutiérrez C, Parrao F, Rinaldi F, Novik V. Diabetes mellitus tipo 2 de inicio en paciente joven: Implicancias en la población chilena. *Rev. chil. endocrinol. diabetes* 2021; 14.
- Palmiero G, Cesaro A, Vetrano E, Pafundi P, Galiero R, Caturano A, et al. Impact of SGLT2 Inhibitors on Heart Failure: From Pathophysiology to Clinical Effects. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 5863. <https://doi.org/10.3390/ijms22115863>.
- Genuardi M, Mather P. The dawn of the four-drug era? SGLT2 inhibition in heart failure with reduced ejection fraction. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2021; 15: 1-12. doi: [org/10.1177/17539447211002678](https://doi.org/10.1177/17539447211002678).
- Yuliya L, Petter B, Udell J, Lovshin J, Cherney D. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications and Summary of Clinical Trials. *Circulation*. 2017; 136 (17): 1643-58. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030012.
- Andreadou I, Bellb R, Bøtkerc H, Zuurbier C. SGLT2 inhibitors reduce infarct size in reperfused ischemic heart and T improve cardiac function during ischemic episodes in preclinical models. *BBA - Molecular Basis of Disease* 2020; 1866: 165770.
- Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021; 384(2): 117-28. doi: 10.1056/NEJMoa2030183. PMID: 33200892.
- Bhatt D, Szarek M, Pitt B, Cannon C, Leiter L, McGuire D, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Eng J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2030186.
- Masanori W, Masahiro K, Takanari K. Lessons from the Trials for the Desirable Effects of Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors on Diabetic Cardiovascular Events and Renal Dysfunction. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20: 5668. doi: 10.3390/ijms20225668.
- Sano MA. Paradigm Shift in the Treatment of Type 2 Diabetes and Heart Failure. *J Atheroscler Thromb*. 2020; 27: 727-31. <http://doi.org/10.5551/jat.RV17042>.
- Buckley L, Shah A. Recent advances in the treatment of chronic heart failure [version 1; peer review: 3 approved]. *F1000 Research* 2019; 8 (F1000 Faculty Rev): 2134. doi: doi.org/10.12688/f1000research.20447.1.
- Nishimura R, Otto C, Bonow R, Carabello B, Fleisher L, Jneid H, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70 (2): 252-89. Doi: 10.1161/CIR.0000000000000503.
- 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 (21): 1995-2008. Doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
- Martinez F, Serenelli F, 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*. 2020; 141: 100-11. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044133.
- 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: 1413-24.

19. Yi-Chou Hou, Cai-Mei Zheng, Tzung-Hai Yen, Kuo-Cheng Lu. Molecular Mechanisms of SGLT2 Inhibitor on Cardiorenal Protection. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 7833; doi: 10.3390/ijms21217833.
20. Garg R and Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273: 1450-6.
21. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/ XL Randomised Intervention Trial in-Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
22. Pitt B, Zannad F, Remme W, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999; 341: 709-17. Doi: 10.1056/NEJM199909023411001.
23. Fonarow G, Yancy C, Hernandez A, Peterson E, Spertus J, Heidenreich P. Potential impact of optimal implementation of evidence-based heart failure therapies on mortality. *Am Heart J* 2011; 161: 1024-30. Doi: 10.1016/j.ahj.2011.01.027.
24. De Frutos F, Mirabet S, Ortega-Paz L, Buera I, Darnés S, Farré N, et al. Management of heart failure with reduced ejection fraction after ESC 2016 heart failure guidelines: the Linx Registry. *ESC Heart Fail* 2020; 7: 25-35. Doi: 10.1002/ehf2.12567.
25. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer R, Hernandez A, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* 2022; 400: 757-67.
26. Bouthoorn S, Valstar GB, Gohar A, den Ruijter HM, Reitsma HB, Hoes AW, et al. The prevalence of left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in men and women with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diab Vasc Dis Res.* 2018; 15: 477-93.
27. From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 300-5.
28. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, Preiss D, McMurray JJ. SGLT2 inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia* 2016; 59: 1333-9.
29. Lan N, Gerry P, Yeap B, Dwivedi G. The effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on left ventricular function: current evidence and future directions. *ESC Heart Failure* 2019; 6: 927-35; Doi: 10.1002/ehf2.12505.
30. Verma S, Garg A, Yan AT, Gupta AK, Al-Omran M, Sabongui A, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass and diastolic function in individuals with diabetes: an important clue to the EMPA-REG OUTCOME trial? *Diabetes Care* 2016; 39: e212-e213.
31. Sakai T, Miura S. Abstract 17041: effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor on vascular endothelial function and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). *Circulation* 2018; 136: A17041.
32. Verma S, Mazer CD, Yan AT, Mason T, Slabik A, Bello OO, et al. EMPA-HEART cardioliNK-6 trial: a randomized trial evaluating the effect of empagliflozin on left ventricular structure, function and biomarkers in people with type 2 diabetes (T2D) and coronary heart disease. *Circulation* 2018; 138: e762.
33. Cohen ND, Gutman SJ, Briganti EM, Taylor AJ. The effects of empagliflozin treatment on cardiac function and structure in patients with type 2 diabetes-a cardiac MR study. *Intern Med J.* 2019. <https://doi.org/10.1111/imj.1426>.
34. Anker S, Butler J, Filippatos G, Ferreira J, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021; 385: 1451-61. Doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
35. Solomon SD, McMurray J, Claggett B, De Boer R, DeMets D, Hernandez A, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022; 387:1089-98. Doi: 10.1056/NEJMoa2206286.
36. Jhund P, Kondo T, Butt J, Docherty K, Claggett B, Desai A, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nature medicine;* 28: 1956-64. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01971-4>.
37. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumgartner H, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 2021; 42: 3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
38. Heidenreich P, Bozkurt B, Aguilar D, Allen L, Byrny J, Colvin M, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *JACC* 2022; 79 (17): e263-e421.