



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

TEMA:

**INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO GLUCOSA
TIPO 2, EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA,
CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA Y
LEVEMENTE DISMINUIDA.**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN
DEL TÍTULO DE MÉDICO**

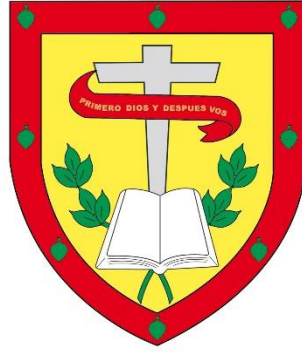
AUTOR: JASSON ALEXANDER TAPIA AMAYA

DIRECTOR: DRA. MARÍA DANIELA CARPIO TORO

CUENCA – ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

TEMA:

**INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO GLUCOSA
TIPO 2, EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA,
CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA Y
LEVEMENTE DISMINUIDA.**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN
DEL TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: JASSON ALEXANDER TAPIA AMAYA

DIRECTOR: DRA. MARÍA DANIELA CARPIO TORO

CUENCA – ECUADOR

2022

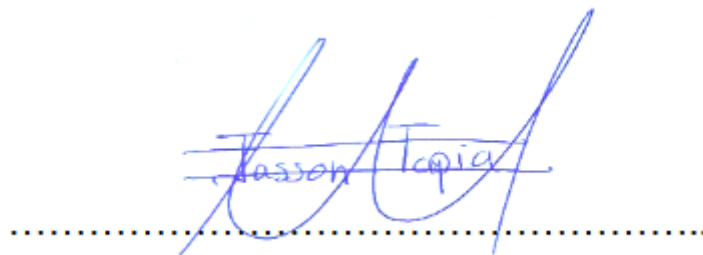
DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Jasson Alexander Tapia Amaya portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0106254014**.

Declaro ser el autor de la obra: **“INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO GLUCOSA TIPO 2, EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA, CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA Y LEVEMENTE DISMINUIDA”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 28 de octubre de 2022



Jasson Alexander Tapia Amaya

C.I. 0106254014

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado **"INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO GLUCOSA TIPO 2, EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA, CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA Y LEVEMENTE DISMINUIDA"** realizado por **TAPIA AMAYA JASSON ALEXANDER** con documento de identidad **No. 0106254014**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 28 de octubre de 2022



.....
DRA. DANIELA CARPIO TORO

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

A Dios por brindarme la vida, salud, y sus dones para lograr cada uno de los objetivos que me propuesto a lo largo de mi vida y de mi carrera universitaria.

A mis padres Cesar Tapia y Amada Amaya, a mi hermano Luis Tapia, por su apoyo incondicional, por su cariño, comprensión, en todo momento y quienes a pesar de todas las adversidades que se han presentado, han sido un pilar fundamental a lo largo de toda mi formación, ya que sin su apoyo no habría sido posible todo lo que he logrado hasta el día de hoy.

A mis familiares y amigos en general, que, me han brindado su apoyo, su comprensión, y por haber formado parte importante durante mi formación académica.

A mis docentes, Dra. Daniela Carpio Toro, Dr. Javier Pinos, Dra. Catalina Torres, por su apoyo, paciencia, por brindarme su conocimiento a lo largo de la realización de este trabajo.

AGRADECIMIENTO

A Dios, por brindarme salud, inteligencia y vida, por la oportunidad de realizar las metas que me he propuesto hasta el día de hoy, a mis padres Cesar Tapia y Amada Amaya, a mi hermano Luis Tapia, por su apoyo incondicional, paciencia, consejos, confianza, por ser el pilar fundamental a lo largo de mi vida, por apoyarme en mis momentos más difíciles, y sobre todo en mi formación académica, ya que sin su ayuda no hubiera sido posible nada de lo que he logrado hasta el día de hoy.

A mis familiares y amigos, por estar presentes siempre, con su apoyo, confianza y comprensión a lo largo de mi vida y mi formación académica.

Un agradecimiento especial a la Dra. Daniela Carpio Toro, por haberme guiado como tutora y asesora de este trabajo de titulación, quien, gracias a su apoyo, conocimientos y paciencia, me ayudó en la realización de este trabajo, ya que sin su apoyo no habría sido posible llevar a cabo la realización del mismo.

A mis pares revisores, Dr. Javier Pinos y Dra. Catalina Torres, quienes me ayudaron con su conocimiento y recomendaciones, para lograr la realización de este trabajo de titulación.

RESUMEN

Antecedentes: la insuficiencia cardiaca, es un síndrome caracterizado por signos y síntomas, como disnea, fatiga, ingurgitación yugular, edema, estertores pulmonares, su etiología principal son enfermedades isquémicas cardiacas, se clasifica en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada FEVI > 50%, levemente disminuida FEVI 40-49%, disminuida FEVI < 40%, su tratamiento se centra en alivio de sintomatología y comorbilidades, es así que surgen los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2, una reciente alternativa de tratamiento.

Objetivo: describir la utilidad de inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2, en pacientes con insuficiencia cardiaca, con fracción de eyección preservada y levemente disminuida.

Metodología: se realizó una revisión bibliográfica, mediante la búsqueda y análisis de artículos científicos, de revistas como PubMed, Scopus, Scielo, ScienceDirect, clasificados dentro de los cuartiles (Q1-Q2), se aplicó el método PRISMA para su selección, publicados en los últimos 5 años (2018-2022).

Resultados: el tratamiento con estos fármacos en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada y levemente disminuida, se da mediante el control de homeostasis de iones, estrés oxidativo, natriuresis osmótica, efectos antiinflamatorios y antioxidantes, reducen la fibrosis y rigidez cardiaca, logrando una disminución en los porcentajes de mortalidad y hospitalización.

Conclusiones: el uso de inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 en pacientes con insuficiencia cardiaca, con fracción de eyección preservada y levemente disminuida, produce una disminución en los porcentajes de mortalidad y hospitalización.

Palabras clave: insuficiencia cardiaca, fracción de eyección preservada, fracción de eyección levemente disminuida, inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2, Gliflozinas, Inhibidores SGLT2.

ABSTRACT

Background: Heart failure is a syndrome characterized by signs and symptoms such as dyspnea, fatigue, jugular ingurgitation, edema, and pulmonary rales; its main etiology is ischemic heart disease. It is classified into heart failure with preserved ejection fraction LVEF > 50%, slightly decreased LVEF 40-49%, and decreased LVEF < 40%. Its treatment is focused on symptomatology and comorbidities relief; thus, the sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors—a recent treatment alternative— have emerged.

Objective: To describe the usefulness of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with heart failure, preserved and slightly decreased ejection fraction.

Methodology: A literature review was performed by searching and analyzing scientific articles from journals such as PubMed, Scopus, SciELO, and ScienceDirect, classified within quartiles (Q1-Q2) and published in the last five years (2018-2022). The PRISMA method was applied for their selection.

Results: Treatment with these drugs in patients with heart failure with preserved and slightly decreased ejection fraction is given by controlling ion homeostasis, oxidative stress, osmotic natriuresis, anti-inflammatory, and antioxidant effects, reducing fibrosis and cardiac stiffness, achieving a decrease in the percentages of mortality and hospitalization.

Conclusions: Using sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with heart failure, with preserved and slightly decreased ejection fraction, reduces in mortality and hospitalization rates.

Keywords: heart failure, preserved ejection fraction, slightly decreased ejection fraction, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, Glyflozines, SGLT2 inhibitors.

ÍNDICE

RESUMEN	V
ABSTRACT	VII
CAPITULO I	1
1.1 INTRODUCCION	1
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
1.3. JUSTIFICACION	5
CAPITULO II	6
2. MARCO TEORICO	6
2.1. Definición	6
2.2. Epidemiología	6
2.3. Signos y síntomas	6
2.4. Causas	7
2.5. Clasificación de la insuficiencia cardiaca	7
2.6. Fisiopatología	8
2.7. Diagnóstico	9
2.8. Tratamiento	10
2.9. Inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT2)	10
2.10. Mecanismo de acción en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada y levemente disminuida	11
2.11. Efecto terapéutico	16
CAPITULO III	18
3. OBJETIVOS	18
3.1. Objetivo general	18
3.2. Objetivos específicos	18
CAPITULO IV	19
4. MATERIALES Y METODOS	19
4.1. Tipo de estudio	19
4.2. Criterios de inclusión y exclusión	19
4.2.1. Criterios de inclusión	19
4.2.2. Criterios de exclusión	19
4.3. Estrategia de búsqueda	19
CAPITULO V	21
5. RESULTADOS	21

5.1. Selección de estudios	21
5.2. Mecanismo fisiológico de los inhibidores SGLT2 en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada y levemente disminuida.	21
Tabla 1. Mecanismos fisiológicos de los inhibidores SGLT2, en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada y levemente disminuida.	24
5.3. Efecto terapéutico de los inhibidores SGLT2 en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada y levemente disminuida.	26
Tabla2: Efecto terapéutico de los inhibidores SGLT2 en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada y levemente disminuida.	29
CAPÍTULO VI	31
6. DISCUSIÓN	31
CAPITULO VII	36
7.1. CONCLUSIONES	36
7.2. RECOMENDACIONES	37
CAPITULO VIII	38
8. BIBLIOGRAFIA	38
ANEXOS	45
Figura 1: Diagrama de flujo de recolección y selección de estudios.....	45

CAPITULO I

1.1 INTRODUCCION

La insuficiencia cardíaca (IC) actualmente representa un problema de salud pública a nivel mundial, la cual afecta cada vez a más personas, produciendo un deterioro en la calidad de vida de los pacientes que la padecen; a esto se le suma el impacto económico que representa esta enfermedad siendo responsable del 2,5% del total del gasto sanitario en EEUU, con una prevalencia del 2% en la edad adulta, en pacientes mayores de 65 años llega a afectar hasta a un 8%, la cual sufrirá un incremento a causa del envejecimiento de la población. Pese a que en los últimos años han existido avances en el tratamiento de esta patología, todavía su tasa de hospitalizaciones y mortalidad sigue siendo elevada. (1).

La IC representa un complejo síndrome caracterizado por síntomas y signos, dentro de los síntomas más comunes se encuentra la disnea, ya sea de esfuerzo, paroxística, nocturna u ortopnea y fatiga, los signos más prevalentes que presentan estos pacientes son presión venosa yugular elevada, edema de extremidades principalmente las inferiores, tercer ruido cardíaco, estertores pulmonares, que van a resultar en el deterioro, tanto estructural, como funcional del llenado ventricular (2).

Las principales etiologías de IC son: la cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, hipertensión arterial, y enfermedades pulmonares. Dentro de otras causas se encuentran cardiomiopatías familiares o genéticas como amiloidosis, sarcoidosis, las de causa inflamatoria como la miocarditis, enfermedades metabólicas como diabetes mellitus, cardiomiopatía periparto, hemocromatosis y por último el abuso de sustancias en las que se incluyen el alcohol, cocaína, metanfetaminas (2).

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), se define como la fracción del volumen eyectado en la sístole cardíaca, en relación al volumen de sangre en el ventrículo

izquierdo al finalizar la diástole. El rango normal de la FEVI según la Sociedad Americana de Ecocardiografía es de 50-70%, la cual puede ser evaluada por distintas modalidades no invasivas como ecocardiograma transtorácico, que es la más utilizada, la resonancia magnética, la tomografía computarizada, tomografía por emisión de positrones, e invasivas como la ventriculografía de contraste del ventrículo izquierdo mientras se realiza cateterismo cardiaco (3).

La IC con fracción de eyección levemente disminuida, se establece, cuando la FEVI es de 40-49%. La IC con fracción de eyección conservada representa alrededor del 50% del total de pacientes que padecen IC, presenta una fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\geq 50\%$ establecida por ecocardiograma y con manifestaciones clínicas de congestión, presentando anomalías en la relajación y en la distensión del ventrículo izquierdo; como consecuencia, se da una reducción del gasto cardiaco, con posterior afectación en la perfusión de órganos. Por ultimo tenemos la IC con fracción de eyección disminuida con valor de FEVI menor al 40% (4).

Las opciones de tratamiento para los pacientes con IC con fracción de eyección conservada son limitadas, se centran en aliviar los síntomas básicamente. Se sabe que existen algunos beneficios en algunos subgrupos de pacientes, con los antagonistas de los receptores de los mineralocorticoides y los inhibidores de la neprilisina (5).

En condiciones normales el riñón filtra 180g al día de glucosa, la cual es reabsorbida en un 90% a nivel del primer tercio del túbulo contorneado proximal, en la membrana apical de esta porción se encuentra el cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) que junto con el SGLT1 de la porción distal, van a ser encargados de llevar la glucosa al interior de la célula, todo esto en contra de la gradiente de concentración, esta glucosa es liberada a la circulación mediante la intervención de los facilitadores del transporte de glucosa (GLUT) (1).

Los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT2), como la empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina, una clase de antidiabéticos orales, actúan inhibiendo la reabsorción de glucosa a nivel renal, los cuales son utilizados para la reducción del nivel sérico de HbA1c, mejoran la sintomatología de los pacientes con IC, ayudan a mantener la estabilidad hemodinámica, electrofisiológica a nivel cardiaco, a su vez ayuda a aliviar el remodelamiento y la hipertrofia cardiaca, mejora la función diastólica y sistólica del miocardio, esto debido a la reducción del volumen plasmático (6), suprimen la inflamación y el estrés oxidativo, regulación en el transporte de iones, regulación de la muerte celular (6, 7).

Este tipo de fármacos disminuyen la precarga del ventrículo izquierdo debido a su efecto diurético y natriurético, disminuyen la presión arterial sistólica entre 3-5mmhg y la presión arterial diastólica entre 1-2mmhg. Mediante esta reducción de la presión se produce una disminución en la rigidez arterial, y presenta una mejora la función endotelial (9-10).

Los pacientes con IC con fracción de eyección conservada o levemente disminuida por lo general son ancianos, los cuales como principal síntoma crónico es la intolerancia al ejercicio lo cual resulta en una reducción significativa de la calidad de vida de los mismos, por lo que la mejoría en la capacidad para realizar ejercicio y mejorar la calidad de vida, representa un objetivo más a la hora del tratamiento de estos pacientes (9-12)

Los efectos que se producen en los pacientes tratados con inhibidores SGLT2, de acuerdo a estudios realizados como el EMPEROR-PRESERVED, en la que se comparó el uso de empagliflozina vs placebo, demuestran una disminución del 29% de hospitalizaciones y disminución de un 21% de muerte cardiovascular, al usar este fármaco para el tratamiento de IC con fracción de eyección preservada (5).

1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La importancia de la realización de esta revisión bibliográfica, sobre IC con fracción de eyección conservada, radica en que se está produciendo un incremento en la prevalencia de esta enfermedad, debido al envejecimiento y a las comorbilidades que presenta la población y son más propensos a desarrollar esta entidad patológica. Se debe tener en cuenta que la prevalencia mundial de esta patología comprende entre el 1-14% de la población europea, en EEUU y América representa del 1-3% de la población en general sin importar el rango de edad, y en los adultos mayores de 65 años este porcentaje incrementa hasta un 8% (14).

En cuanto al tratamiento farmacológico se tiene ciertas dificultades ya que no existe una línea específica, debido a que los tratamientos existentes se enfocan en tratar las comorbilidades del paciente, dentro de las cuales están hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad coronaria, etc. Con la llegada de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa 2, la estrategia de tratamiento para la IC con fracción de eyección conservada y levemente disminuida, se produjo un cambio significativo, ya que estos fármacos han demostrado un efecto benéfico a la hora de reducir la mortalidad y la hospitalización por descompensaciones. Esta reducción se da a causa de varios mecanismos fisiológicos dentro de los que se encuentran: la disminución de la precarga del ventrículo izquierdo, por medio de su efecto natriurético, disminución de la presión arterial, supresión del estrés oxidativo y la inflamación, etc. (13, 14).

Es así, que para lograr una mejor comprensión del efecto que producen los inhibidores SGLT2, y cuáles son los beneficios que presenta los pacientes tratados con estos fármacos, se plantea la siguiente pregunta de investigación.

Formulación de pregunta de investigación

¿Cuál es el efecto de los inhibidores SGLT2, en pacientes con IC, con fracción de eyección preservada y levemente disminuida?

1.3. JUSTIFICACION

Actualmente la IC afecta a millones de personas a nivel mundial, representando un problema grave de salud a nivel mundial, cada vez existen un mayor número de personas afectadas con esta patología, causando un impacto importante en la calidad de vida, a nivel económico y social.

Se debe tener en cuenta que el tratamiento de la IC de manera específica con fracción de eyección conservada y levemente disminuida, constituye un gran reto para los profesionales de la salud, todo esto dado por las opciones de tratamiento limitadas, las cuales se centran en el tratamiento de las comorbilidades y sintomatología que presentan estos pacientes.

Es así, que con la aparición en los últimos años de los inhibidores SGLT2, se busca implementar una opción terapéutica más beneficiosa, debido a que mediante varios estudios clínicos realizados con los diferentes SGLT2 se ha visto una reducción significativa, en lo referente a hospitalización y mortalidad.

Esta investigación busca dar a conocer información detallada y actualizada, que será de gran utilidad, tanto, para el personal del área de la salud, y para personas que busquen información relevante acerca del tema propuesto, ayudando así a tener una mejor comprensión del uso de los SGLT2 en IC, como actúan estos fármacos, y cuáles son los beneficios que este tratamiento presenta en los pacientes que lo reciben.

CAPITULO II

2. MARCO TEORICO

2.1. Definición

La IC es un complejo síndrome clínico el cual se caracteriza por la presencia de signos y síntomas, los cuales van a ser resultado del deterioro funcional o estructural del llenado del ventrículo o eyección de sangre desde el ventrículo izquierdo al sistema vascular (2).

2.2. Epidemiología

La incidencia de IC, a nivel de los países occidentales es de 1-9 casos por cada 1000 habitantes, lo que corresponde a un 2% de la población de estos países, en Estados Unidos según la American Heart Association en el 2021, se estimó que aproximadamente 6 millones de personas padecían de IC de los cuales más del 50% presentan IC con fracción de eyección conservada, lo que representa alrededor del 1,8% de la población estadounidense, sin embargo, se debe tener en consideración que este porcentaje incrementa alcanzando porcentajes de hasta 4,3% en pacientes con edades entre 65-70 años, este porcentaje se prevé, que incremente para el año 2030 llegando a afectar a un 8,5% (15, 16).

2.3. Signos y síntomas

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con IC, se basan en algunos signos y síntomas característicos. Dentro de los síntomas clásicos se encuentran, disnea (falta de aire), ya sea disnea de esfuerzo, paroxística nocturna u ortopnea, y fatiga, por lo general son los más característicos de esta patología (19).

Dentro de los signos podemos encontrar ingurgitación yugular, edema de extremidades principalmente las inferiores, estertores pulmonares, tercer ruido cardiaco a la auscultación, los cuales pueden o no estar presentes (19).

2.4. Causas

Se debe tener en cuenta que existen patologías como hipertensión arterial, obesidad, diabetes, aterosclerosis, etc., las cuales son considerados como factores de riesgo, que aumentan las probabilidades de que una persona pueda desarrollar IC (2).

Las causas más comunes para el desarrollo de IC son enfermedades isquémicas del corazón, infarto de miocardio, hipertensión arterial y valvulopatías (2).

Existen otras causas dentro de las cuales se encuentran: enfermedades infiltrativas como la amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis; endocrinas o metabólicas: diabetes, obesidad, feocromocitoma; reumatológicas o autoinmunes; cardiomiopatía familiar, hereditaria o genética; producida por quimioterapia u otros medicamentos cardiotónicos; miocarditis; cardiomiopatía periparto; cardiomiopatía asociada a estrés: síndrome de Takotsubo; sustancias de abuso: alcohol, cocaína, metanfetaminas (2).

2.5. Clasificación de la insuficiencia cardiaca

Fracción de eyección: hace referencia a la medida central de la función sistólica del ventrículo izquierdo. Es la fracción del volumen sanguíneo, que es eyectada en la sístole, en relación con el volumen sanguíneo en el ventrículo izquierdo al final de la diástole. Existen dos modalidades para la evaluación de la fracción de eyección, las cuales son: no invasivas e invasivas (3).

- **No invasivas:** ecocardiografía (la más utilizada), resonancia magnética, tomografía computarizada, tomografía por emisión de positrones, angiografía con radionúclidos de equilibrio sincronizado, imagen de perfusión miocárdica sincronizada con tomografía computarizada por emisión de fotón único (3).
- **Invasivas:** ventriculografía de contraste del ventrículo izquierdo, mientras se realiza cateterismo cardiaco invasivo (3).

Según el Colegio Americano de Cardiología (19)

- **Normal:** FEVI 50-70%, rango intermedio 60%
- **Conservada:** FEVI > 50%
- **Levemente disminuida:** FEVI 40-49%
- **Disminuida:** FEVI < 40%

2.6. Fisiopatología

Estructura y remodelación del ventrículo izquierdo: aquí el volumen telediastólico va a estar normal o casi normal, va a producirse un incremento en el grosor de la pared ventricular o masa del ventrículo izquierdo, los cardiomiocitos van a encontrarse más engrosados y menos alargados, y el contenido de colágeno está aumentado (19).

Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo: se debe tener en consideración que la IC con fracción de eyección conservada, no es sinónimo de disfunción diastólica, dado a que la disfunción diastólica se refiere a la incapacidad de llenar el ventrículo izquierdo con una precarga adecuada, dada por una anomalía en la relajación, distensibilidad del ventrículo izquierdo, rigidez del ventrículo izquierdo. Existen dos compartimentos que regulan la rigidez diastólica estos son: la matriz extracelular y los cardiomiocitos, si existe rigidez dentro de un compartimento va a ser transmitido al siguiente (19).

Los mecanismos subyacentes, van a incluir defectos al momento del acoplamiento de transmisión excitación – contracción, disfunción a nivel de los sarcómeros, deficiencia de la señalización de monofosfato de guanosina cíclica, estrés oxidativo, insuficiencia microvascular, inflamación, defectos mitocondriales y metabólicos (20).

La titina una proteína gigante que está abarcando el sarcómero, va a ser la encargada de determinar la rigidez pasiva de los cardiomiocitos, la rigidez de la titina está incrementada en pacientes con IC con fracción de eyección conservada, la cual se relaciona con una menor distensibilidad del ventrículo izquierdo (20).

2.7. Diagnóstico

El diagnóstico puede basarse en 3 pasos fundamentales: identificar que pacientes presentan IC en base a sus manifestaciones clínicas (21), usar la puntuación H2FPEF para identificar IC con fracción de eyección conservada frente a causas no cardíacas de disnea, si la puntuación de H2FPEF es de un valor intermedio realizar pruebas complementarias como péptido natriurético o cateterismo cardíaco (19).

Identificación de pacientes con sospecha de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada y levemente disminuida: las manifestaciones clínicas incluyen disnea con todas sus variantes, paroxística nocturna, ortopnea, de esfuerzo, signos como presión venosa yugular elevada, tercer ruido cardíaco, edema en extremidades principalmente inferiores, estertores pulmonares (19).

Estimar la probabilidad de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada mediante el uso de la puntuación de H2FPEF: esta escala ha sido desarrollada con el objetivo de diferenciar IC con fracción de eyección conservada de otras causas no cardíacas de disnea. Se utilizan las siguientes variables (19).

- **Peso:** índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$ (2 puntos)
- **Hipertensión:** uso de dos o más antihipertensivos (1 punto)
- **Fibrilación auricular:** paroxística o persistente (3 puntos)
- **Hipertensión pulmonar:** si la arteria pulmonar presenta una presión sistólica $> 35 \text{ mmHg}$ valorada con ecocardiograma Doppler (1 punto).
- **Anciano:** edad > 60 años (1 punto)
- **Presión de llenado:** valorado mediante ecocardiograma Doppler E/e $' > 9$ (1 punto)

Probabilidad de acuerdo a la puntuación: 0-1 una probabilidad baja <25%, 2-5 probabilidad intermedia 40 a 80% y una puntuación de 6 o más, mayor al 90% de probabilidad por lo que se establece el diagnóstico (19).

Pruebas adicionales en caso de pacientes con una puntuación baja o intermedia de la escala H2FPEF: los péptidos natriuréticos de tipo B (BNP) y péptido natriurético pro-B de tipo N terminal (NTpro-BNP), son hormonas las cuales son liberadas al momento que se produce un estiramiento de los cardiomiocitos de los ventrículos. Troponinas, son proteínas que se encuentran en los cardiomiocitos, las cuales son liberadas al momento en que el miocardio sufre una lesión (22).

Para establecer un diagnóstico definitivo de esta patología se necesita 3 anomalías clínicas, hemodinámicas y ecocardiográficas. 1. Presencia de signos y síntomas característicos. 2. FEVI > 50%. 3. Presencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, las cuales son deterioro en la relajación, llenado y distensibilidad (22).

2.8. Tratamiento

Se han realizado diversos estudios clínicos, pero no se ha establecido un tratamiento efectivo para esta patología, debido a que estos se centran en el alivio de la sintomatología y patologías asociadas, de los pacientes, es así que dentro de las opciones de tratamiento se encuentran diuréticos, betabloqueantes, antagonistas de los receptores de los mineralocorticoides y los inhibidores de la neprilisina, actividad física, reducción de peso, IECA, ARAII (22- 24).

En los últimos años se han desarrollado los inhibidores SGLT2 para el tratamiento de esta patología.

2.9. Inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT2)

Estos fármacos van a ejercer un efecto hipoglucemiante, mediante la inhibición de la reabsorción de glucosa a nivel renal (25). Se debe tener en cuenta que, el riñón filtra alrededor

de 180L de plasma al día y 180g de glucosa al día, en personas sin patologías, la glucosa es reabsorbida en su totalidad, y no existe concentraciones de glucosa en la orina. Dicha absorción se produce a nivel de del túbulo contorneado proximal en su totalidad, de manera específica en el primer tercio del túbulo, a este nivel está ubicada la membrana apical del SGLT2, el cual tiene una menor afinidad que el cotransportador sodio glucosa tipo 1 (SGLT1), los cuales se asocian para llevar la glucosa al interior de las células, lo cual se realiza en contra de la gradiente de concentración (1).

En pacientes sin alteraciones, alrededor del 90% de la glucosa se reabsorbe en túbulo contorneado proximal por SGLT2, en los segmentos S1-S2, el 10% restante es reabsorbido por SGLT, en el segmento S3 del túbulo contorneado proximal. La glucosa que es absorbida es liberada en la circulación mediante la participación de los facilitadores de transporte de glucosa, que están localizados a nivel de las células epiteliales, en la membrana basolateral, del túbulo contorneado proximal (1).

Estos fármacos se desarrollaron inicialmente para reducir el nivel sérico de HbA1c y mejorar el control de la glicemia en pacientes diabéticos (14), posteriormente mediante la realización de estudios clínicos, se logró demostrar que estos fármacos reducen la mortalidad por causas cardiovasculares, lograron la reducción de las hospitalizaciones de pacientes con IC (1, 26).

2.10. Mecanismo de acción en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada y levemente disminuida

Los principales mecanismos de los beneficios que ofrecen los inhibidores SGLT2 a nivel cardíaco son los siguientes (27).

1. Disminución de la carga ventricular mediante la reducción de la precarga de volumen debido a la natriuresis osmótica y la poscarga la cual es secundaria a la disminución de las cifras de presión arterial, mejorando la función vascular.

2. Mejoran el metabolismo cardiaco y de energía.
3. Reducen el sodio y calcio en el miocardio.
4. Regresión de la hipertrofia del ventrículo izquierdo.
5. Reducción de la necrosis y fibrosis del corazón.
6. Efectos antiinflamatorios y antioxidantes.
7. Reducción de la masa del tejido adiposo del epicardio, reduciendo también la producción de leptina.

Mecanismos metabólicos: un corazón normal necesita una importante cantidad de energía para mantener su contractilidad normal, mediante el consumo de sustratos, glucosa y ácidos grasos libres. En situaciones de estrés como es el caso de IC, la glucosa que utiliza el músculo cardiaco se ve afectada, puede producirse lipototoxicidad, y una absorción insuficiente de calcio desde el retículo sarcoplásmico, resultando como consecuencia una disfunción diastólica (28).

La inhibición de SGLT2, estimulan la lipólisis, contribuyendo a la cetogénesis, así los cuerpos cetónicos suministran energía alternativa, como respuesta a la disminución de la glucosa, el incremento de los cuerpos cetónicos es importante debido a que el corazón que falla regula el incremento de cuerpos cetónicos para aumentar la producción de energía (22-23), lo cual determina cargas más altas de iones de sodio a nivel del túbulo renal, aumentando así las cargas eléctricas positivas, produciendo una reducción en la excreción de cetonas en la orina (22, 24).

Estos también inducen a la reducción de ácido úrico sérico, el cual se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo de IC. Otro factor de riesgo a tener en consideración son las dislipidemias, es así que tenemos a las adiponectinas, leptinas y adipocinas, al momento de producirse una alteración en el metabolismo y estructura de la leptina resulta en el acumulo de grasa epicárdica, la cual es importante debido a que induce a la fibrosis e inflamación cardiaca, produciendo remodelamiento del ventrículo izquierdo. Aquí entran en juego el papel

de los inhibidores SGLT2 debido a que reducen el nivel de leptina sérica, aumentan las concentraciones de adiponectina las cuales tienen un efecto cardioprotector (28).

El tratamiento con inhibidores SGLT2 también produce cambios en las estructuras de los lípidos, disminuyendo el nivel de colesterol y triglicéridos, disminuye el peso corporal entre 1,6-2,8kg (28).

Mecanismos de protección hemodinámica: tanto la obesidad como la Diabetes mellitus tipo II, pueden provocar IC con fracción de eyección preservada, debido al incremento en la precarga cardíaca, la cual se produce por la sobrecarga de volumen en estos pacientes, intervienen las citocinas proinflamatorias liberadas por los adipocitos viscerales provocando rigidez arterial, disfunción del endotelio, reducción de la densidad capilar, lo cual termina en el incremento de la poscarga cardíaca (28).

Los inhibidores SGLT2 mejoran la precarga, secundaria a natriuresis y diuresis osmótica, y la poscarga, secundaria a la disminución de los niveles de sodio y volumen circulante (22, 25), mediante la reducción de la presión arterial sistólica 3-5mmHg y diastólica 2-3 mmHg, a su vez reduciendo la rigidez arterial. Los mecanismos implicados en la reducción de la presión arterial se deben a la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado proximal, lo cual incrementa la diuresis, mejorando la rigidez y la resistencia vascular (28).

Disfunción diastólica y rigidez cardíaca: se han determinado algunos mecanismos que desempeñan un papel fundamental en la rigidez del miocardio, que caracteriza a los pacientes con IC con fracción de eyección conservada y levemente disminuida, los cuales son aumento del colágeno tipo 1 en la matriz extracelular, y rigidez intrínseca de los cardiomiocitos (32), de acuerdo a ensayos clínicos realizados los inhibidores SGLT2 producen efectos en la relajación del miocardio, remodelación del ventrículo y regresión de la hipertrofia miocárdica. La mejoría

se asocia a un incremento en la actividad de la proteína quinasa GIa, es así que los monómeros se formaron en más cantidad en relación a los dímeros y polímeros en el miocardio (29).

El aumento de la actividad y reducción de la oxidación de la proteína quinasa GIa, llevan a un incremento en la fosforilación de algunas proteínas de miofilamento, dentro de las cuales están la titina, troponina, que en pacientes con IC van a estar hiperfosforiladas, la fosforilación y la oxidación de titina favorece al incremento en la rigidez cardiaca, es así que los inhibidores SGLT2 actúan controlando la hiperfosforilación de la titina, revirtiendo los efectos producida por la misma (23, 25).

Otra vía extra que contribuye al desarrollo de disfunción diastólica, es la falla al momento de producir energía, a causa de la disfunción mitocondrial, este fallo energético se refleja en el incremento de adenosín difosfato intracelular, lo cual produce una relajación miocárdica inadecuada, debido al incremento en la formación de actina y miosina, los inhibidores SGLT 2 actúan contrarrestando esta vía de disfunción diastólica (29).

Inflamación y estrés oxidativo: los inhibidores SGLT2 pueden reducir la inflamación mediante la atenuación del inflammasoma de la proteína 3 en los macrófagos y en los fibroblastos cardiacos, este es una red compleja de proteínas, las cuales actúan para iniciar la respuesta inflamatoria, con la consiguiente producción de citocinas proinflamatorias como es el caso de la interleucina 1 y 18 (23, 27).

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) y las especies reactivas de nitrógeno (RNS) están de manera normal en los cardiomiocitos, el equilibrio oxidativo de los tejidos también se mantiene a través de un sistema de defensa antioxidante, el cual regula la rigidez de los cardiomiocitos mediante algunas vías de señalización, y proteínas, es así que los inhibidores SGLT2, actúan reduciendo el nivel de ROS y RNS, de las células endoteliales microvasculares cardiacas,

previamente expuestas a citocinas proinflamatorias, factor de necrosis tumoral α TNF- α (6, 23).

Mecanismos de transporte de iones: la contractilidad cardiaca adecuada, va a depender de un adecuado flujo de iones dentro y fuera de los cardiomiocitos, es así que las alteraciones iónicas pueden desencadenar en alteraciones eléctricas, desencadenando en un deficiente gasto cardiaco, relajación insuficiente, y arritmias cardiacas. Según estudios el uso de inhibidores SGLT2 puede reducir el riesgo de arritmias ventriculares en pacientes con IC, las cuales son potencialmente mortales, el mecanismo por el cual se produce esta reducción se debe a que se produce un acortamiento del potencial de acción cardiaco, debido a la reducción de la corriente tardía de sodio, disminución en la concentración de calcio mientras se produce la diástole, y reducción en la remodelación del corazón (29).

Efectos antifibróticos y antiapoptóticos: la hipertrofia de la grasa epicárdica produce un cambio en la producción de las adipocinas, y un incremento en los niveles de leptina en lugar de adiponectina, favoreciendo la producción de citocinas proinflamatorias. Es así que los inhibidores SGLT2 cambian las respuestas inflamatorias de varias células de los riñones y otros tejidos, afectando el estrés oxidativo, la hemodinamia, y la producción de citocinas a causa de hiperglucemia. La fibrosis miocárdica representa un parte importante en la remodelación cardiaca en la IC, es así que los inhibidores SGLT2 ejercen un efecto antifibrótico a nivel cardiaco, mediante la reducción de síntesis de colágeno al estimular los macrófagos, e impidiendo que se dé la diferenciación de miofibroblastos (28).

Estos inhibidores también actúan a nivel de la proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK), la cual actúa como reguladora de la homeostasis metabólica, promueve el catabolismo e inhibe el anabolismo, esta a su vez ejerce efectos protectores sobre las mitocondrias, reduce la inflamación, apoptosis y fibrosis (28).

Disminuye el tejido adiposo epicárdico: el exceso de tejido adiposo epicárdico, va a producir un obstáculo para el llenado del ventrículo izquierdo, lo cual agrava la disfunción diastólica, a su vez comparte suministro sanguíneo con el miocardio, lo que contribuye a que el tejido adiposo epicárdico tenga un efecto proinflamatorio mediante la activación de interleucina 1 y 6, TNF- α , a su vez un efecto prooxidante y profibrótico, produciendo una remodelación de la matriz extracelular, e hipertrofia ventricular. Mediante la acción de los inhibidores SGLT2 se disminuye el nivel de tejido adiposo epicárdico, como consiguiente se produce un alivio en la restricción pericárdica, mejora la relación entre el volumen y la presión diastólica final, y disminuye el nivel de leptina y adipocinas (8).

Activación de proteínas Sirtuinas: mediante la acción de los inhibidores SGLT2, va a producirse glucosuria con la consiguiente pérdida de calorías, lo cual van a producir un efecto de ayuno en los tejidos corporales, a nivel de tejido cardíaco, renal y musculoesquelético (8).

Al producirse la privación de nutrientes, se activan proteínas llamadas sirtuinas que son dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD) dependientes, las cuales son importantes debido a que favorecen al metabolismo, regulan la autofagia y la función mitocondrial, como resultado reducen los niveles de estrés e inflamación celular. La autofagia, favorece la eliminación de proteínas, orgánulos disfuncionales, lo cual protege a las células del estrés oxidativo (7, 28).

2.11. Efecto terapéutico

Existe una significativa reducción en el riesgo de hospitalización y mortalidad, en pacientes con IC con fracción de eyección conservada y levemente disminuidas, tratados con inhibidores SGLT2, independientemente de que estos tuvieran o no antecedentes de enfermedades cardiovasculares (29, 30). Fármacos como la empagliflozina a dosis de 10 o 25 mg una vez al día, mostró un beneficio en la reducción de muerte por causas cardiovasculares en un 21%, y reducción de las hospitalizaciones en un 11,8%, y también una disminución más lenta en la

tasa de filtración glomerular, demostrando también su efecto a nivel renal en esta clase de pacientes (32). La canagliflozina a dosis de 100 o 300mg, demostró una reducción en las muertes cardiovasculares en un 18%. La dapagliflozina en dosis de 10mg presenta un mejor efecto al momento de la reducción de muerte cardiovascular y hospitalizaciones (36-38). La ertugliflozina a dosis de 5-15mg, logro una disminución en cuanto a la disminución de mortalidad, y hospitalización, pero en comparación con el resto de inhibidores SGLT2 tuvo un efecto terapéutico menor (28).

CAPITULO III

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

- Describir a los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2, en pacientes con insuficiencia cardiaca, con fracción de eyección preservada y levemente disminuida.

3.2. Objetivos específicos

- Describir el mecanismo fisiológico de los inhibidores SGLT2 en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección preservada y levemente disminuida.
- Conocer los beneficios del uso de los inhibidores SGLT2 como tratamiento en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada y levemente disminuida.
- Mostrar cómo influye el tratamiento con inhibidores SGLT2 en la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada y levemente disminuida.

CAPITULO IV

4. MATERIALES Y METODOS

4.1. Tipo de estudio

- Revisión bibliográfica, mediante el análisis de artículos científicos relacionados al tema de investigación planteado.

4.2. Criterios de inclusión y exclusión

4.2.1. Criterios de inclusión

- Se seleccionaron artículos científicos, que contengan el texto completo, relacionados al tema de investigación planteado, sobre efecto terapéutico de los inhibidores SGLT2, en pacientes con IC, con fracción de eyección preservada y levemente disminuida, publicados en los últimos cinco años 2018-2022, en idioma inglés, español y portugués, de revistas indexadas como PubMed, Scopus, Scielo, ScienceDirect se incluyen artículos clasificados con mayor peso científico, dentro de los cuartiles (Q1-Q2).

4.2.2. Criterios de exclusión

- Artículos con información incompleta, tesis de grado, reportes de casos, información de páginas web, editoriales, blogs que tengan relación con el tema planteado, artículos que contengan información sobre IC con fracción de eyección disminuida.

4.3. Estrategia de búsqueda

- La recolección de información del presente trabajo de investigación, se realizó específicamente de artículos científicos que cumplan todos los criterios tanto de inclusión con exclusión, de bases de datos científicas como, Pubmed, Scopus, Scielo, ScienceDirect. Para lo cual se utilizaron palabras clave para la obtención de datos más acorde y específicos al trabajo de investigación. Se utilizaron términos de Descriptores en Ciencias de la Salud

(DeCS) desarrollados por el Centro Latinoamericano y del Caribe de información en Ciencias de la Salud, de la Organización Mundial de la Salud y Organización Panamericana de la Salud y MeSH (Medical Subject Headings), junto con booleanos u operadores lógicos como AND (Y), OR (O) y NOT (NO). Las palabras claves utilizadas fueron “Heart Failure”, “Preserved ejection fraction”, “Mildly reduced ejection fraction”, “sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors”.

CAPITULO V

5. RESULTADOS

5.1. Selección de estudios

Se logró identificar un total de 276 artículos, que contenían información sobre los inhibidores SGLT2 en pacientes con IC, con fracción de eyección preservada y levemente disminuida, de revistas indexadas como PubMed 170, Scopus 51, ScienceDirect 55, Scielo 0, posteriormente se seleccionaron artículos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, logrando identificar un total de 15 artículos científicos, para la revisión.

Los estudios brindaron información relevante, acerca del uso de estos fármacos para el tratamiento de pacientes con IC, cuáles son sus mecanismos de acción, cuáles son los beneficios terapéuticos y en calidad de vida que brindan a las personas que reciben el tratamiento.

5.2. Mecanismo fisiológico de los inhibidores SGLT2 en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada y levente disminuida.

Referente a los mecanismos de acción de los inhibidores SGLT2, estos actúan de manera específica, mediante mecanismos metabólicos, hemodinámicos, disfunción diastólica, rigidez arterial, en el transporte de iones, inflamación y estrés oxidativo, entre otros (1).

El efecto a nivel de homeostasis de iones, estos fármacos actúan inhibiendo el intercambiador sodio-hidrogeno, debido a que este se va a sobreexpresar a nivel de los cardiomiocitos de los pacientes con insuficiencia cardíaca, causando disfunción contráctil, relajación anormal, la actividad sobre la ATPasa de Ca^{2+} del retículo sarco/endoplásmico (SERCA) y la proteína quinasa II dependiente de calcio/calmodulina (CaMKII), producen una mejor recaptación de calcio. El efecto que se produce sobre el factor nuclear eritroide 2 (Nrf2) ayuda a mejorar las

propiedades antioxidantes y antifibróticos a nivel cardiaco. Se produce la reducción de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NAPDH) y la amplificación de la vía de las SIRT1 desencadena gluconeogénesis, cetogénesis, desencadenando en la posterior reducción de ROS, disminuyendo el estrés oxidativo a nivel de los cardiomiocitos (25) (**Tabla 1**).

La reducción de Nlrp 3 inflammasoma, contribuye a la disminución de citocinas inflamatorias, estos inhibidores, también contribuyen a la reducción de biomarcadores inflamatorios como IL-6 and TNF α . De acuerdo a estudios la proteína elástica gigante titina, tiene influencia sobre la rigidez cardiaca, es así, que mediante el control de la hiperfosforilación de la misma se ha determinado que existe una disminución en la rigidez cardiaca en pacientes que presenta esta patología (26, 30) (**Tabla 1**).

Los cuerpos cetónicos son capaces de mejorar la eficiencia del metabolismo cardiaco, ejercen también una función antiinflamatoria al suprimir la activación del inflammasoma 3. Es así que los inhibidores SGLT2 van a estimular la lipólisis, produciendo incremento de ácidos grasos libres, contribuyendo a la cetogénesis, lo que determina concentraciones más altas de sodio en el túbulo renal, también actúan disminuyendo los niveles de ácido úrico que es un importante factor para el empeoramiento de pacientes con IC. Otro mecanismo propuesto de estos inhibidores es la reducción de las adipocinas como la leptina y adipocinas, e incrementando la producción de adiponectinas que brinden protección cardiovascular (28) (**Tabla 1**).

Los inhibidores SGLT2 demostraron lograr una reducción de la precarga cardiaca, todo esto debido al aumento de la diuresis y eliminación de sodio y glucosa, con la consiguiente reducción de volumen de plasma y líquido intersticial. Producen también una reprogramación celular adaptativa, mediante la activación de las enzimas sirtuina1 (SIRT1) y AMPK, las cuales actúan como antioxidantes y antiinflamatorios. se demostró que el uso de estos fármacos logra

la reducción de la fibrosis a nivel cardiaco, debido a que actúan también inhibiendo la diferenciación de miofibroblastos y la síntesis de colágeno (35) (**Tabla 1**).

Tabla 1. Mecanismos fisiológicos de los inhibidores SGLT2, en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada y levemente disminuida.

Autor	Año	Inhibidor SGLT2	Mecanismos fisiológicos
Gager et al. (39)	2021	Empagliflozina Dapagliflozina Canagliflozina	Homeostasis de iones de Na y Ca. Inhibición de NHE1. Mejora la actividad de las bombas de calcio SERCA, ↓ (CaMKII). Mejora la señalización de Nrf2. ↓ de NADPH, amplificación de la vía SIRT1. ↓ inflammasoma Nlrp3. ↓ rigidez arterial. ↓ de marcadores inflamatorios IL-6 y TNF α .
Pabel et al. (31)	2021	Empagliflozina Dapagliflozina Canagliflozina Sotagliflozina	Homeostasis de iones de Na y Ca. Restauración de la hiperfosforilación de la proteína gigante elástica titina. Mejoría en la señalización de la proteína quinasa G (PKG) dependiente de monofosfato de guanosina cíclica (cGMP). Incremento en la fosforilación de AMPK. Reducción de la expresión ARNm de NHE1. Disminución de la hipertrofia cardiaca. Mejoría en la función de las bombas de calcio SERCA. Inhibición de la corriente tardía de Na. Reducción en el aumento de Na celular y Ca. ↓ de IL-6 y TNF α .
Heath et al. (32)	2021	Empagliflozina Dapagliflozina Canagliflozina	Inhibición de Nlrp3. Cetoacidosis euglicémica. Estimula la lipólisis. Reducción de niveles de ácido úrico. Reducción de niveles de leptinas y adipocinas. Incremento de adiponectinas.

			Reducción de la presión arterial sistólica 3-5mmHg y diastólica 2-3mmHg. Reducción niveles de quimiocina 2, IL-6, TNF α . Incremento en la fosforilación de AMPK y SIRT1.
Palmiero et al. (28)	2022	Empagliflozina Dapagliflozina	Reducción del estrés oxidativo e inflamación. Reducción de fuga de calcio del retículo sarcoplásmico. Incrementa la natriuresis. Homeóstasis de iones de Na y Ca. Reducción de rigidez del miocardio.
Williams & Evans (35)	2020	Empagliflozina	Reducción de la precarga cardiaca. Cetogénesis. Activación de SIRT1 y AMPK. Inhibición de NEH1. reducción de fibrosis cardiaca. Inhibición de síntesis de colágeno y diferenciación de miofibroblastos.

5.3. Efecto terapéutico de los inhibidores SGLT2 en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada y levemente disminuida.

En uno de los estudios con mayor relevancia, que se han realizado hasta la fecha, que aborda el tema del uso de inhibidores SGLT2 en pacientes con IC y fracción de eyección conservada, EMPEROR-PRESERVED 2021, en el cual participaron 5988 pacientes en un periodo de 26,2 meses, como resultado del uso de empagliflozina 10mg QD vs placebo, se logró evidenciar una disminución en la mortalidad en un 21% y en un 29% el número de hospitalizaciones, demostrando así el beneficio terapéutico de estos fármacos en el tratamiento de estos pacientes (5) (**Tabla 2**).

En el estudio internacional DELIVER 2022, el más reciente sobre el uso de inhibidores SGLT2, se puso a prueba el uso de dapagliflozina en 6263 pacientes con IC con una fracción de eyección levemente disminuida y conservada, durante un periodo de tiempo de 2,3 años, en la cual se compararon dapagliflozina 10mg QD vs placebo, evidenciando un claro efecto terapéutico de este fármaco sobre estos pacientes, mostrando una disminución en el empeoramiento, hospitalización, mortalidad y en la sintomatología de los mismos (40) (**Tabla 2**).

En un estudio DEFINE-HF 2021, realizado en EEUU, en un total de 324 pacientes, en el que se evalúa el inhibidor SGLT2 dapagliflozina vs placebo, se logró determinar que con la utilización de este inhibidor los pacientes presentan una mejoría de 20 metros según la prueba de caminata de 6 minutos 6MWT por sus siglas en inglés, a su vez un incremento de 5.8 puntos en el Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-CS), que se basa en 23 ítems que evalúan la sintomatología, que desarrollan los pacientes con IC, calidad de vida, limitación en la actividad física, y social con un puntaje total de 100 puntos (13). El uso de canagliflozina vs placebo logro un incremento en 4,5 puntos en el KCCQ-CS (41). El uso de Luseogliflozina

reduce los niveles de péptido natriurético en las primeras semanas de tratamiento (42) (**Tabla 2**).

El uso de empagliflozina en el estudio internacional EMPERIAL- Preserved 2021, en 315 pacientes, demostró un leve incremento de 10 metros, en la prueba de caminata de 6 minutos (6MWT), mientras que el KCCQ_CS tuvo un incremento de 4,17 puntos, no tuvo ninguna relevancia en cuanto a la mejoría del nivel de péptidos natriuréticos, pero sí mejoró la congestión en estos pacientes (43) (**Tabla 2**).

En el estudio CANONICAL 2021, realizado en Japón, en 82 pacientes, se evaluó el uso de la canagliflozina, en la que se obtuvo que estos pacientes presentaron una reducción de peso y una disminución en el nivel de péptidos natriurético, pero solo durante las primeras 4 semanas, posteriormente, no se evidenció una reducción representativa, todo esto atribuido a que los pacientes presentan IC con fracción de eyección conservada, esto atribuido al efecto de la canagliflozina sobre la reducción en el volumen de líquido, y de grasa (15). Los beneficios del uso de canagliflozina están dados debido a los efectos que producen a nivel hemodinámico, los cuales se derivan de la glucosuria y la natriuresis, de acuerdo al estudio CANDLE 2021, realizado en Japón, en 125 pacientes (44) (**Tabla 2**).

El uso de Sotagliflozina, logró en pacientes con IC con fracción de eyección disminuida se dé una disminución en la mortalidad y hospitalización, pero en pacientes con fracción de eyección conservada, no se logró establecer un efecto terapéutico, debido a la muestra de pacientes era pequeña (45) (**Tabla 2**).

El uso de ipragliflozina en el estudio EXCEED, durante 24 meses, 2022, realizado en Japón, en 73 pacientes, demostró que este fármaco disminuye la masa del ventrículo izquierdo y los niveles de péptido natriurético en pacientes con una edad que supera los 70 años, pero no logró

mejoría en cuanto a la función diastólica en comparación con el tratamiento convencional (46)

(Tabla 2).

Tabla2: Efecto terapéutico de los inhibidores SGLT2 en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada y levemente disminuida.

Autor	Año	Pacientes	Inhibidor SGLT2	Control	Tiempo	Resultados
Anker et al. (5)	2021	5988	Empagliflozina 10mg QD	Placebo	26,2 meses	Disminución de 29% en el riesgo de hospitalización y en un 21% el riesgo de muerte cardiovascular y disminución en la tasa de filtrado glomerular hasta 1,25mL/min/1.73 m ² ,
Solomon et al. (40)	2022	6263	Dapagliflozina 10mg QD	Placebo	2,3 años	Disminución en los eventos de empeoramiento de IC, y muertes cardiovasculares, y una reducción de síntomas.
Nassif et al. (13)	2021	324	Dapagliflozina 10 mg QD	Placebo	12 semanas	Mejoría de 20m en de la distancia de 6MWT, incremento en 5,8 puntos en KCCQ-CS.
Spertus et al. (41)	2022	267	Canagliflozina 100 mg QD	Placebo	12 semanas	Incremento en 4,5 puntos en KCCQ-CS,
Abraham, et al. (43)	2021	315	Empagliflozina 10mg QD	Placebo	12 semanas	Incremento de 10m de distancia en 6MWT, en cuanto a KCCQ-CS ocurrió un incremento de 4,17 puntos, reducción en la congestión.

Ueda et al. (15)	2021	82	Canagliflozina 100mg QD	Tratamiento estándar DMII	24 semanas	Reducción del peso corporal, logró una reducción de los niveles de péptido natriurético BNP en las primeras 4 semanas.
Tanaka et al. (44)	2022	165	Canagliflozina 100mg QD	Glimepirida 0,5mg QD	24 semanas	Disminución del péptido natriurético en un 20% aproximadamente (58,3pg/ml), mejoría en la clase funcional NYHA, redujo los niveles de plasma.
Akasaka et al. (46)	2022	73	Ipragliflozina 10mg QD	Tratamiento convencional	24 semanas	Disminución en el índice de masa ventricular izquierda en mayores de 70 años, y disminución en los niveles de NT-proBNP.
Ejiri et al. (42)	2021	165	Luseogliflozina 2.5mg QD	Voglibosa 0,2 mg TID	12 semanas	Reducción en los niveles de péptido natriurético BNP en las primeras semanas de tratamiento.
Bhatt et al. (45)	2021	256	Sotagliflozina 200mg QD	Placebo	9,2 meses	No se logró establecer un efecto terapéutico mediante el uso de canagliflozina debido al tamaño de la muestra de pacientes.

CAPÍTULO VI

6. DISCUSIÓN

La IC, es una entidad patológica, que cada día aqueja a millones de personas, a nivel económico, social y en su calidad de vida, pero que su tratamiento se torna un tanto complejo debido a las opciones limitadas que existen, y que se centran principalmente en alivio de síntomas y en sus comorbilidades (2). Es así que con la aparición de los inhibidores SGLT2 (SGLT2), el abordaje de estos pacientes debería tener un gran avance, pero para lo cual es importante saber cuáles son los mecanismos de acción de estos fármacos en pacientes con IC, con fracción de eyección conservada y levemente disminuida, es así que en los estudios realizados destacan que estos fármacos se centran en la homeostasis iónica, inflamación, estrés oxidativo, fibrosis y disfunción endotelial (1).

Por lo cual Gager et al., (39), menciona que a nivel de la homeostasis iónica actúa inhibiendo el intercambiador sodio-hidrogeno, estos se encuentran expresados en gran medida en los cardiomiocitos humanos, principalmente la isoforma 1, es así que los inhibidores SGLT2 logran una disminución de Na y Ca intracelular, y restaura el Ca mitocondrial, reducen también la muerte celular de los cardiomiocitos, presenta también un efecto sobre el retículo endoplásmico, demostrando un incremento de la actividad de SERCA, ayuda a reducir la actividad de la cinasa II dependiente de Ca²⁺ /calmodulina (CaMKII), ya que esta es fundamental en la patogenia de las enfermedades cardiovasculares, ofrecen una mejoría en la señalización de MNrf2/ARE y supresión de la vía TGF- β /SMAD, logrando una mejoría en la reducción del estrés oxidativo y en la fibrosis, posterior a lo cual disminuyen los niveles de NAPDH oxidasa, como consiguiente reducción de niveles de ROS, la amplificación de la vía SIRT1 conduce a la gluconeogénesis, cetogénesis y alivio del estrés oxidativo, la atenuación

del inflamasoma Nlrp3, disminuye los niveles de citoquinas inflamatorias y biomarcadores inflamatorios.

Pabel et al., (31), coincide en cuanto a los mecanismos propuestos por Gager et al., (39) sobre la homeostasis iónica, la inflamación y el estrés oxidativo y destaca otros efectos de estos inhibidores sobre la función de los miofilamentos a nivel cardiaco, dado que estos regulan la rigidez cardiaca, mencionando a la proteína elástica gigante titina, influye en la rigidez, oxidación y fosforilación cardiaca, los inhibidores SGLT2 actúan controlando la hiperfosforilación de la titina, además de proteínas como la troponina C y la proteína C de unión a la miosina, logrando disminuir la rigidez de los cardiomiocitos, mejora la señalización de la proteína quinasa o proteína quinasa G (PKG), mejorando la rigidez diastólica.

Heath et al., (32), además de los mecanismos mencionados por los autores anteriores, describe dos mecanismos que afectan a estos pacientes en cuanto a la rigidez cardiaca, estos son un incremento en la acumulación de colágeno tipo 1 en la matriz extracelular y rigidez extrínseca a nivel de los cardiomiocitos, los inhibidores SGLT2 restauran el mecanismo de retroalimentación glomerular el cual en pacientes con IC se encuentra deteriorado, causando una mayor producción de eritropoyetina, estos inhibidores logran su efecto mediante el incremento de la natriuresis, lo que desencadena en la vasoconstricción de la arteriola aferente, reduciendo la hiperfiltración renal.

Palmiero et al., (28), coincide con Gager et al., (39) en cuanto a la amplificación de la vía SIRT1 y en la supresión de la actividad del inflamasoma Nlrp3, y agrega que la estimulación de esta vía puede inducir a la autofagia, causando así la eliminación de los orgánulos dañados y una reducción en la activación del inflamasoma, mejorando la función de los cardiomiocitos, también menciona mecanismos metabólicos, mediante la disminución de glucosa en plasma, va a desencadenar un incremento en el nivel de cetonas circulantes, produce también una

reducción en la leptina sérica la cual favorece a la producción de citocinas proinflamatorias, y adipocina, e incrementa las concentraciones de adiponectina, la cual brinda un efecto cardioprotector, además se evidencio la reducción de interleucina 6 IL-6, pero los valores de TNF- α no sufrió ningún cambio a diferencia de otros autores donde se evidencian una disminución del mismo. Williams & Evans., (35), mencionan que mediante el uso de inhibidores SGLT2, se da una reducción de la precarga cardiaca, mediante el aumento en la diuresis por la excreción de sodio y glucosa, se produce una disminución en los niveles del plasma y líquido intersticial, favoreciendo también la remodelación cardiaca.

Anker et al., (5), en su artículo, hacen alusión al uso de la empagliflozina a una dosis de 10mg QD vs placebo, como tratamiento para los pacientes con IC con fracción de eyección conservada, pone en evidencia que el uso de este inhibidor SGLT2, reduce en un 21% el riesgo de muerte cardiovascular por IC, y una disminución del 29% en el riesgo de hospitalización, y prolongo el tiempo de que los pacientes presenten su primera hospitalización por esta patología, también se evidenció que los beneficios de la utilización de este fármaco se produce también en pacientes que no tiene diabetes mellitus, y el uso de empagliflozina mostro mejores beneficios sobre otros fármacos como candesartán, espironolactona y sacubitrilo-valsartan, ya que estos mostraron una disminución en hospitalización y mortalidad de 10-15% aproximadamente, por otra parte Abraham et al., (43), en un estudio similar sobre el uso de empagliflozina 10mg QD vs placebo, coincide con el autor anterior en que este brinda beneficios independientemente de que los pacientes presenten diabetes mellitus o no, además menciona información adicional sobre que el uso de este fármaco, logro un incremento de 10 metros de distancia, de la prueba de caminata de 6 minutos (6MWT) por sus siglas en ingles el cual valora el rendimiento físico , en cuanto al cuestionario de cardiomiopatía de la ciudad de Kansas (KCCQ-CS) basado en 23 ítems valora o evalúa la sintomatología, calidad de vida, limitación de la actividad física, y social, con un puntaje total de 100 puntos, en este ocurrió

un incremento de actividad 4.17 puntos en su valoración, y a su vez de evidencio una reducción en la congestión de estos pacientes, por su parte Nassif et al., (13), brinda información adicional, pero en este caso con la dapagliflozina 10mg QD vs placebo, demostrando que el uso de este fármaco en esta clase de pacientes, disminuye la sintomatología, y mejora las limitaciones físicas, ya que logro una mejora de 20m de distancia de la prueba de caminata de 6 minutos (6MWT), y un incremento de 5,8 puntos en el puntaje de KCCQ-CS, relación al puntaje de KCCQ.CS, Spertus et al., (41), aporta información sobre el uso de otro inhibidor la canagliflozina 100mg QD vs placebo, demostrando un incremento de 4,5 puntos en este cuestionario, evidenciando así que la dapagliflozina ofrece una mejoría en este cuestionario en relación a otros inhibidores SGLT2.

Solomon et al., (40), en su estudio sobre el uso de dapagliflozina 10mg QD vs placebo, a diferencia de otros estudios que solo valoraban su uso en pacientes con IC con fracción de eyección conservada, este lo hizo también en aquellos con fracción de eyección levemente disminuida, demostraron que este inhibidor SGLT2, logro una disminución en cuanto al empeoramiento del estado general de estos pacientes, reducción de la sintomatología y muertes por causa cardiovascular, independientemente de si los pacientes tienen diabetes mellitus o no. Tanaka et al., (44), sobre el uso de canagliflozina 100mg QD vs glimepirida 0,5mg QD, demostraron que el uso de este fármaco logra una disminución en los niveles de péptido natriurético en un 20% aproximadamente (58,3pg/ml), y una mejoría en la clase funcional NYHA, por otra parte, Ejiri et al., (42), demostró que con el uso de otro inhibidor SGLT2, la luseogliflozina, se logra una disminución de los porcentajes de péptido natriurético durante las primeras semanas de tratamiento, posterior a ello, no brinda mayor beneficio, en relación a esto Ueda et al., (15), mencionan que el uso de canagliflozina 100mg QD vs tratamiento estándar de DMM2, logra una disminución de péptido natriurético pero solo en las 4 primeras semanas

de tratamiento, posterior a eso la disminución de este marcador no es significativa, a diferencia de otros estudios, en este se demostró que logra una disminución en el peso corporal.

Akasaka et al., (46), estudiaron el uso de ipragliflozina 10mg QD vs tratamiento convencional para IC, se logró evidenciar que disminuye la masa del ventrículo izquierdo en pacientes mayores a 70 años, pero no logro ninguna mejoría en cuanto a la función diastólica de ventrículo izquierdo, en relación a otros estudios anterior, también logro una disminución de los niveles de péptido natriurético pero en aquellos pacientes que tenía un valor mayor a 400pg/ml, por otro Bhatt et al., (45), realizaron su estudio en base a la Sotagliflozina 200mg QD vs placebo, pero en este estudio no se logró establecer un efecto terapéutico mediante el uso de este inhibidor SGLT2.

CAPITULO VII

7.1. CONCLUSIONES

- Se ha logrado comprender de una manera más adecuada cuales son los mecanismos fisiológicos de los inhibidores SGLT2, y cómo actúan en los diferentes pacientes con IC con fracción de eyección preservada y levemente disminuida, dentro de los mecanismos a destacar están control de la homeostasis iónica, la inflamación, el estrés oxidativo, disminución de la carga ventricular debido a la natriuresis osmótica y la poscarga por la disminución de las cifras tensionales, mejoran el metabolismo cardíaco y de energía, retroceso de la hipertrofia del ventrículo izquierdo, reducción de la necrosis y fibrosis del corazón, efectos antiinflamatorios y antioxidantes, control en la producción de leptina, adipocinas, adiponectinas.
- Los efectos terapéuticos que ofrecen los inhibidores SGLT2, son de gran importancia debido a que reducen los porcentajes de mortalidad cardiovascular, reducen el número de hospitalizaciones, y retrasa la aparición de la primera hospitalización por IC, brindan una mejoría en de la distancia de prueba de caminata de 6 minutos (6MWT) e incrementan los puntajes en KCCQ-CS, mejoría en la clase funcional NYHA, disminuyen la sintomatología de los pacientes, logrando así una mejoría en su calidad de vida.

7.2. RECOMENDACIONES

- Se recomienda realizar más investigaciones a futuro, sobre el uso de los inhibidores SGLT2, como tratamiento para pacientes con IC con fracción de eyección preservada y levemente disminuida, debido a que los estudios que existen son limitados y solo enfocados a algunos inhibidores,, si bien es cierto brindan información en cuanto a reducción de hospitalización y mortalidad, se necesitan estudios en mayor escala, con un número más grande de participantes, para lograr una mejor comprensión de los mismos
- También se necesitan realizar estudios sobre estos fármacos a nivel de Latinoamérica y de nuestro país, para así tener información de cómo actúan estos medicamentos en nuestra población, para así lograr implementarlos de una manera adecuada, y en beneficio de los pacientes que padecen IC.
- El precio de los inhibidores SGLT2 a nivel de Latinoamérica y países subdesarrollados, es un obstáculo para el paciente, ya que es una medicación que no está en el cuadro básico y que talvez en un futuro, sería apropiado que la tengamos a un costo más accesible.

CAPITULO VIII

8. BIBLIOGRAFIA

1. Köhler FB, Bevacqua RJ, Perrone SV. Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 en la insuficiencia cardíaca. *Insuf Card.* 2021;28.
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 3 de mayo de 2022;145(18). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001063>
3. Kosaraju A, Goyal A, Grigorova Y, Makaryus AN. Left Ventricular Ejection Fraction. En: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459131/>
4. Li W, Katamreddy A, Kataria R, Myerson ML, Taub CC. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Use is Associated with a Reduced Risk of Heart Failure Hospitalization in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Type 2 Diabetes Mellitus: A Real-World Study on a Diverse Urban Population. *Drugs - Real World Outcomes.* marzo de 2022;9(1):53-62.
5. 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.* 14 de octubre de 2021;385(16):1451-61.
6. Nakashima M, Miyoshi T, Ejiri K, Kihara H, Hata Y, Nagano T, et al. Effects of luseogliflozin on estimated plasma volume in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* febrero de 2022;9(1):712-20.

7. Liang B, Liang Y, Gu N. Pharmacological mechanisms of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction. *BMC Cardiovasc Disord.* diciembre de 2022;22(1):261.
8. Deschaine B, Verma S, Rayatzadeh H. Clinical Evidence and Proposed Mechanisms of Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Class Effect? *Card Fail Rev.* 29 de junio de 2022;8: e23.
9. Li M, Yi T, Fan F, Qiu L, Wang Z, Weng H, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on blood pressure in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* diciembre de 2022;21(1):139.
10. Buitrago Sandoval AF, Sánchez Vallejo CA. Mecanismos de acción de los inhibidores de cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 —SGLT2—: Más allá del control de la glicemia. *Rev Colomb Cardiol.* marzo de 2020; 27:22-5.
11. Fukuta H, Hagiwara H, Kamiya T. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *IJC Heart Vasc.* octubre de 2022; 42:101103.
12. Gori M, D’Elia E, Sciatti E, Senni M. Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Rationale for and Practical Use of a Successful Therapy. *Card Fail Rev.* 8 de julio de 2022;8: e26.
13. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, Kitzman DW, Shah SJ, Tang F, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med.* noviembre de 2021;27(11):1954-60.

14. Yoon S, Eom GH. Heart failure with preserved ejection fraction: present status and future directions. *Exp Mol Med.* diciembre de 2019;51(12):1-9.
15. Ueda T, Kasama S, Yamamoto M, Nakano T, Ueshima K, Morikawa Y, et al. Effect of the Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Canagliflozin for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Patients With Type 2 Diabetes. *Circ Rep.* 10 de agosto de 2021;3(8):440-8.
16. Pandey AK, Dhingra NK, Hibino M, Gupta V, Verma S. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure with reduced or preserved ejection fraction: a meta-analysis. *ESC Heart Fail.* abril de 2022;9(2):942-6.
17. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circ Res.* 14 de mayo de 2021;128(10):1421-34.
18. Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, Lund LH. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* febrero de 2022;19(2):100-16.
19. Ma C, Luo H, Fan L, Liu X, Gao C. Heart failure with preserved ejection fraction: an update on pathophysiology, diagnosis, treatment, and prognosis. *Braz J Med Biol Res.* 2020;53(7): e9646.
20. Youn JC. Pathophysiology of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Front Physiol.* 2019;9.
21. Wintrich J, Abdin A, Böhm M. Management strategies in heart failure with preserved ejection fraction. *Herz.* agosto de 2022;47(4):332-9.
22. Carnes J, Gordon G. Biomarkers in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: An Update on Progress and Future Challenges. *Heart Lung Circ.* enero de 2020;29(1):62-8.

23. Talha KM, Butler J. Breakthroughs in the treatment of heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction. *Clin Cardiol.* junio de 2022 [citado 7 de octubre de 2022];45(S1). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/clc.23846>
24. Nunes LC, Henriques MF, Brito MLV de L, Oliveira CRV, Reis BCC. Associação dos inibidores do cotransportador SGLT2 ao tratamento de insuficiência cardíaca: uma revisão de literatura. *Rev Eletrônica Acervo Méd.* 16 de junio de 2022;10: e10336.
25. Vallejo CAS. Mecanismos de acción de los inhibidores de cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 —SGLT2—: Más allá del control de la glicemia. *Rev Colomb Cardio.* 2020;4.
26. Zhao L, Guo W, Huang W, Wang L, Huang S. Benefit of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on survival outcome is related to the type of heart failure: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* mayo de 2022; 187:109871.
27. Echouffo-Tcheugui JB, Lewsey SC, Weiss RG. SGLT2 inhibitors: further evidence for heart failure with preserved ejection fraction as a metabolic disease? *J Clin Invest.* 2021;4.
28. Palmiero G, Cesaro A, Vetrano E, Pafundi PC, Galiero R, Caturano A, et al. Impact of SGLT2 Inhibitors on Heart Failure: From Pathophysiology to Clinical Effects. *Int J Mol Sci.* 30 de mayo de 2021;22(11):5863.
29. Dyck JRB, Sossalla S, Hamdani N, Coronel R, Weber NC, Light PE, et al. Cardiac mechanisms of the beneficial effects of SGLT2 inhibitors in heart failure: Evidence for potential off-target effects. *J Mol Cell Cardiol.* junio de 2022; 167:17-31.
30. Monda VM, Gentile S, Porcellati F, Satta E, Fucili A, Monesi M, et al. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obstructive Sleep Apnea: A Novel Paradigm for

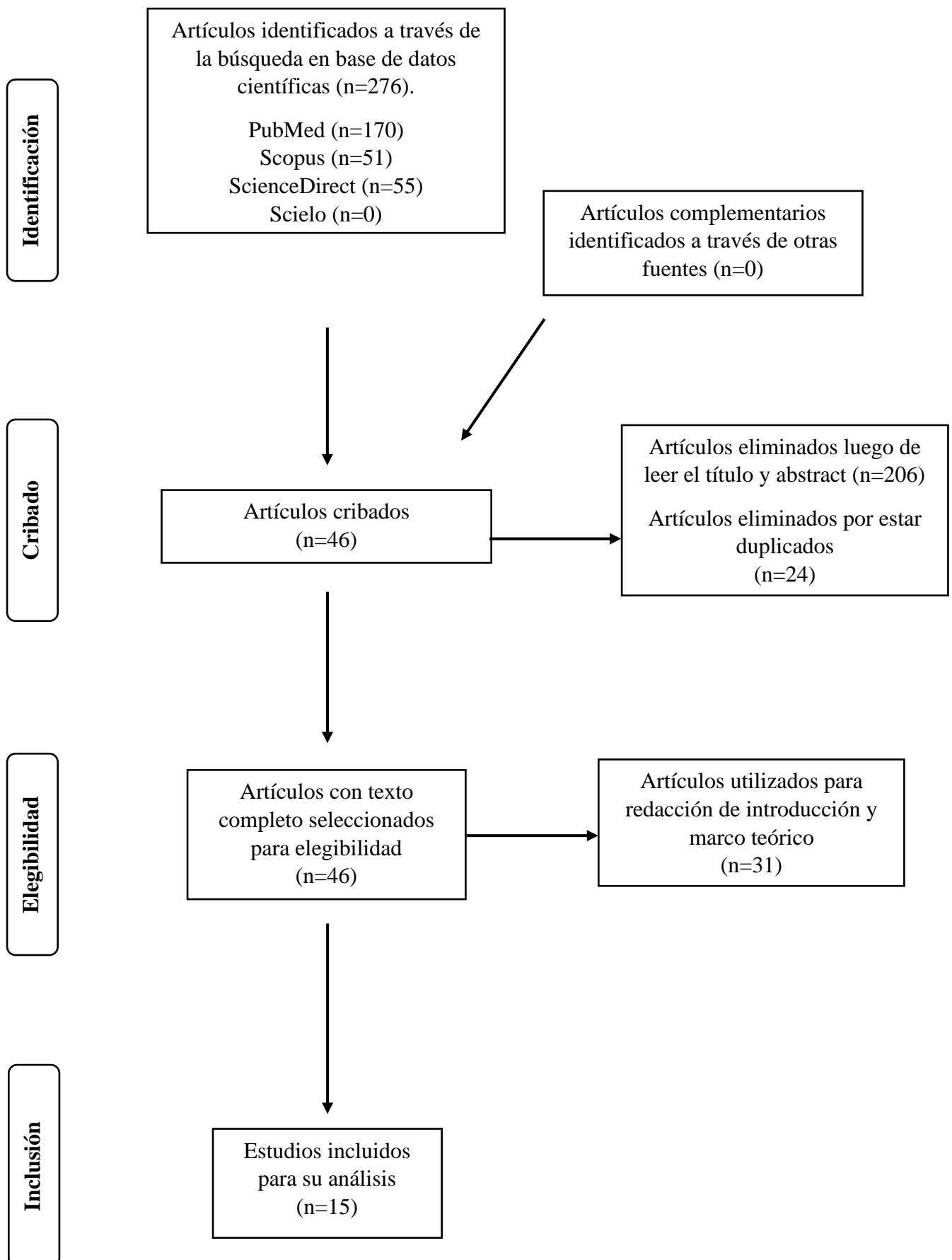
- Additional Cardiovascular Benefit of SGLT2 Inhibitors in Subjects With or Without Type 2 Diabetes. *Adv Ther.* 16 de septiembre de 2022; s12325-022-02310-2.
31. Pabel S, Hamdani N, Singh J, Sossalla S. Potential Mechanisms of SGLT2 Inhibitors for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Front Physiol.* 5 de noviembre de 2021; 12:752370.
 32. Heath R, Johnsen H, Strain WD, Evans M. Emerging Horizons in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Role of SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Ther.* febrero de 2022;13(2):241-50.
 33. Sakai T, Miura S. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor on Vascular Endothelial and Diastolic Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction — Novel Prospective Cohort Study —. *Circ Rep.* 10 de julio de 2019;1(7):286-95.
 34. Packer M. Differential Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With a Reduced or Preserved Ejection Fraction in Diabetes. 2021;9(8):15.
 35. Williams DM, Evans M. Are SGLT-2 Inhibitors the Future of Heart Failure Treatment? The EMPEROR-Preserved and EMPEROR-Reduced Trials. *Diabetes Ther.* septiembre de 2020;11(9):1925-34.
 36. Williams DM, Evans M. Dapagliflozin for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Will the DELIVER Study Deliver? *Diabetes Ther.* octubre de 2020;11(10):2207-19.
 37. Butt JH, Kondo T, Jhund PS, Comin-Colet J, de Boer RA, Desai AS, et al. Dapagliflozin, atrial fibrillation, and heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction in DELIVER. *J Am Coll Cardiol.* agosto de 2022; S0735109722065299.

38. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund P, de Boer RA, Hernandez AF, Inzucchi SE, et al. Estimated Event-Free Survival Benefits with Dapagliflozin in HF with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. agosto de 2022; S0735109722066116.
39. Gager GM, von Lewinski D, Sourij H, Jilma B, Eyileten C, Filipiak K, et al. Effects of SGLT2 Inhibitors on Ion Homeostasis and Oxidative Stress associated Mechanisms in Heart Failure. *Biomed Pharmacother*. noviembre de 2021; 143:112169.
40. 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*. 22 de septiembre de 2022;387(12):1089-98.
41. Spertus JA, Birmingham MC, Nassif M, Damaraju CV, Abbate A, Butler J, et al. The SGLT2 inhibitor canagliflozin in heart failure: the CHIEF-HF remote, patient-centered randomized trial. *Nat Med*. abril de 2022;28(4):809-13.
42. Ejiri K, Miyoshi T, Kihara H, Hata Y, Nagano T, Takaishi A, et al. Effect of Luseogliflozin on Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Patients With Diabetes Mellitus. *J Am Heart Assoc*. 18 de agosto de 2020;9(16): e015103.
43. Abraham WT, Lindenfeld J, Ponikowski P, Agostoni P, Butler J, Desai AS, et al. Effect of empagliflozin on exercise ability and symptoms in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction, with and without type 2 diabetes. *Eur Heart J*. 11 de febrero de 2021;42(6):700-10.
44. Tanaka A, Hisauchi I, Taguchi I, Sezai A, Toyoda S, Tomiyama H, et al. Effects of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure: a randomized trial (CANDLE). *ESC Heart Fail*. agosto de 2020;7(4):1585-94.

45. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 14 de enero de 2021;384(2):117-28.

46. Akasaka H, Sugimoto K, Shintani A, Taniuchi S, Yamamoto K, Iwakura K, et al. Effects of ipragliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes and heart failure with preserved ejection fraction: The EXCEED randomized controlled multicenter study. *Geriatr Gerontol Int*. abril de 2022;22(4):298-304.

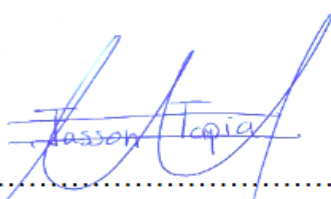
ANEXOS

Figura 1: Diagrama de flujo de recolección y selección de estudios

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Jasson Alexander Tapia Amaya portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0106254014**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO GLUCOSA TIPO 2, EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA, CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA Y LEVEMENTE DISMINUIDA”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 28 de octubre de 2022



Jasson Alexander Tapia Amaya

C.I. 0106254014