

DOI: 10.26445/07.02.4

ARTICULO ORIGINAL

Uso de empagliflozina en pacientes diabéticos tipo 2 con insuficiencia cardíaca

Use of empagliflozin in type 2 diabetic patients with heart failure

Uso de empagliflozina em pacientes diabéticos tipo 2 com insuficiência cardíaca

Zulay Andrea García Rojas
ORCID: 0000-0001-6797-7308
Médica. Asistente Clínica Médica.
Integrante equipo UMIC. FMed –
UdelaR.

Resumen: Introducción. La insuficiencia cardíaca es una patología con alta prevalencia y morbimortalidad. Entre las estrategias terapéuticas se debe considerar el abordaje de las comorbilidades, entre ellas la diabetes mellitus tipo 2. Los pacientes con insuficiencia cardíaca que la asocian, tienen 75% más riesgo de hospitalización y mortalidad. La Food and Drug Administration ha enfatizado desde 2008 que todo nuevo hipoglucemiante debe tener un efecto beneficioso o al menos neutro a nivel cardiovascular. Varios estudios han demostrado que los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina) cumplen con éstos requerimientos. El objetivo de este trabajo es describir la experiencia en “vida real” de la empagliflozina en pacientes con diabetes mellitus 2 e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Metodología. Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, entre julio 2019 - abril 2021 en una Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca. Resultados. Se incluyeron 25 pacientes (13 hombres) con edad media 61 años. La dosis objetivo de empagliflozina se alcanzó en el 95% de los pacientes. Se observó un descenso de peso, hemoglobina glicosilada y glicemia de ayunas. Conclusiones. La empagliflozina presentó buena tolerabilidad, con efectos beneficiosos a nivel cardiovascular y mínimos efectos adversos.

Diana Marcela Cristancho Sierra
ORCID: 0000-0001-6716-2264
Médica. Postgrado de Medicina
Interna. Integrante equipo UMIC.
FMed – UdelaR.

Palabras clave: diabetes mellitus 2, insuficiencia cardíaca, inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

Amalia Verónica Pérez Papadópuos
ORCID: 0000-0001-7982-9951
Médica. Especialista en Medicina
Interna. Profesor Adjunto Clínica
Médica. Integrante UMIC. FMed –
UdelaR.

Abstract: Introduction. Heart failure is a pathology with high prevalence and morbidity and mortality. Among the therapeutic strategies, addressing comorbidities should be considered, including type 2 diabetes mellitus. Patients with associated heart failure have a 75% higher risk of hospitalization and mortality. The Food and Drug Administration has emphasized since 2008 that all new hypoglycemic agents must have a beneficial or at least neutral effect at the cardiovascular level. Several studies have shown that sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (empagliflozin, canagliflozin, and dapagliflozin) meet these requirements. The objective of this work is to describe the “real life” experience of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure with reduced ejection fraction. Methodology. A prospective, longitudinal study was carried out between July 2019 and April 2021 in a Multidisciplinary Heart Failure Unit. Results. Twenty-five patients (13 men) with a mean age of 61 years were included. The target dose of empagliflozin was achieved in 95% of patients. A decrease in weight, glycosylated hemoglobin and fasting blood glucose was observed. Conclusions. Empagliflozin presented good tolerability, with beneficial effects at the cardiovascular level and minimal adverse effects.

Gabriela Ormaechea Gorriacho
ORCID: 0000-0002-2981-7722
Médica. Especialista en Medicina
Interna. Fellow de la ACP. Profesora
Directora de Clínica Médica A.
Coordinadora de la UMIC. FMed –
UdelaR.

Key words: type 2 diabetes mellitus, heart failure, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors.

Resumo: Introdução. A insuficiência cardíaca é uma patologia com alta prevalência e morbidade e mortalidade. Dentre as estratégias terapêuticas, deve-se considerar a abordagem de comorbidades, incluindo diabetes mellitus tipo 2. Pacientes com insuficiência cardíaca associada

apresentam risco 75% maior de hospitalização e mortalidade. A Food and Drug Administration tem enfatizado desde 2008 que todos os novos agentes hipoglicemiantes devem ter um efeito benéfico ou pelo menos neutro no nível cardiovascular. Vários estudos mostraram que os inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose (empagliflozina, canagliflozina e dapagliflozina) atendem a esses requisitos. O objetivo deste trabalho é descrever a experiência da “vida real” da empagliflozina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Metodologia. Foi realizado um estudo prospectivo, longitudinal, entre julho de 2019 e abril de 2021 em uma Unidade Multidisciplinar de Insuficiência Cardíaca. Resultados. Vinte e cinco pacientes (13 homens) com idade média de 61 anos foram incluídos. A dose alvo de empagliflozina foi alcançada em 95% dos pacientes. Observou-se diminuição do peso, da hemoglobina glicosilada e da glicemia de jejum. Conclusões. A empagliflozina apresentou boa tolerabilidade, com efeitos benéficos a nível cardiovascular e efeitos adversos mínimos.

Palavras-chave: diabetes mellitus tipo 2, insuficiência cardíaca, inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2.

Recibido: 15/11/2021 - **Aceptado:** 20/05/2022

Clínica Médica A. Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca (UMIC). Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”
Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

Correspondencia. E-mail: zagrmd@gmail.com / andrea278903@hotmail.com

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es una enfermedad con alta prevalencia, morbimortalidad, hospitalización y elevados costos, representando un gran problema de salud pública a nivel mundial.

Los esfuerzos por abatir estos desafíos son múltiples, con una búsqueda permanente de nuevas estrategias terapéuticas.

Es frecuente que los pacientes con IC asocien múltiples comorbilidades, las que deben ser correctamente diagnosticadas, evaluadas y tratadas como parte del abordaje holístico de esta enfermedad, dentro de las que se destaca la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ⁽¹⁾. Se estima que la prevalencia de DM2 en pacientes con IC es del 10 al 47%, siendo cuatro veces mayor en comparación con pacientes sin IC, y es todavía más alta en mayores de 60 años ^(2,3).

La DM2 es un factor de riesgo “per se” para IC, el mal control glucémico se asocia con mayor riesgo de desarrollar IC. Por cada aumento del 1% de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), el riesgo de IC incrementa entre 8 y 36% ^(2,3). Los pacientes con IC que asocian DM2, tienen 75% más riesgo de hospitalización y mortalidad ⁽⁴⁾. A la luz de estos hallazgos se ha modificado el paradigma de estas patologías considerándose a ambas como enfermedades cardio-metabólicas ⁽⁵⁾, que comparten procesos fisiopatológicos y que se comportan de manera bidireccional, es decir la mala evolución de una de ellas puede afectar a la otra.

Al ser consideradas como patologías asociadas, se deben abordar de manera conjunta, por lo que a la hora de elegir un hipoglucemiante se debe considerar que el mismo tenga un efecto beneficioso o por lo menos neutro a nivel cardiovascular.

Desde el 2008, la FDA (Food and Drug Administration) ⁽⁶⁾ ha enfatizado que todo nuevo hipoglucemiante debería tener un efecto al menos neutro o beneficioso a nivel cardiovascular. Los estudios EMPAREG ⁽⁷⁾, CANVAS ⁽⁸⁾, DAPA-HF ⁽⁹⁾ con inhibidores del cotransportador Sodio Glucosa tipo 2 (SGLT-2) Empagliflozina, Canagliflozina, Dapagliflozina, respectivamente, demostraron beneficio a nivel cardiovascular, disminución de internaciones y mortalidad por IC en diabéticos. Es de destacar que en estudios con otros hipoglucemiantes no se ha demostrado el descenso de hospitalizaciones por IC ^(10,11).

No se cuenta con estudios regionales ni nacionales sobre el efecto de estos nuevos fármacos en pacientes con IC, por lo que el objetivo de este trabajo es describir la experiencia en “vida real” de la empagliflozina en cuanto tolerabilidad y efectividad en pacientes DM2 con IC con fracción de eyección reducida (ICFEr).

Metodología

Estudio descriptivo, longitudinal y prospectivo; de pacientes con DM2 e ICFEr asistidos de forma ambulatoria en una Unidad Multidisciplinaria de IC (UMIC), en el período comprendido entre julio 2019 a abril 2021.

Criterios de inclusión: menores de 81 años, DM en tratamiento con hipoglucemiantes orales, con HbA1c mayor a 7%, con índice masa corporal (IMC) mayor a 25 kg/m²

Criterios de ingreso a UMIC: mayores de 18 años, IC con disfunción sistólica con fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor a 40% por ecocardiograma de cualquier etiología (isquémica o no isquémica)

Criterios de exclusión: DM2 insulino-requiere, Filtrado glomerular calculado por CKD-EPI menor de 30 ml/min/m², antecedente de cetoacidosis diabética, infecciones urinarias recurrentes, arteriopatía oclusiva severa de miembros inferiores (perímetro de marcha menor a 100 metros por presencia de claudicación intermitente, antecedente de amputación de causa ateromatosa)

Se realizó una valoración inicial y solicitud de paraclínica: hemograma, glucemia de ayunas, función renal, ionograma, HbA1c y NTpro-BNP (propéptido natriurético cerebral N-terminal). Con resultados de analítica a los 15 días, si cumplían criterios de inclusión se iniciaba la empagliflozina.

Se comenzó la titulación con empagliflozina a dosis de 10 mg vía oral al día por 4 semanas. Cada entrega del fármaco se realizó bajo certificado de entrega firmado por el paciente. A los pacientes que recibían metformina como único hipoglucemiante oral se le adicionó empagliflozina sin suspender la misma. A los que tenían otro hipoglucemiante además de la metformina, se suspendió el mismo y se adicionó empagliflozina.

La información se recolectó en planillas con las siguientes variables: clínicas (peso, IMC, perímetro abdominal, presión arterial, clase funcional (CF) de la NYHA (New York Heart Association), uso de diuréticos, internaciones previas por IC y durante el estudio), así como variables paraclínicas para evaluar el polo metabólico (glucemia de ayunas y HbA1c), el medio interno (función renal e ionograma) y el cardiovascular (NTpro-BNP y ecocardiograma realizado por el equipo de ecocardiografía de UMIC).

Los seguimientos se realizaron de forma clínica y paraclínica después de iniciada la empagliflozina: a los 15 días, al mes y luego trimestral hasta completar un año.

En cada control se interrogó la presencia de efectos secundarios o eventos adversos del medicamento: hipotensión sintomática, deterioro de la función renal, reacciones de hipersensibilidad, síntomas urinarios y genitales. Con todo esto se definió la suspensión o aumento de la dosis de la empagliflozina a 25 mg vía oral/día, siendo esta la dosis óptima.

Análisis estadístico: Los datos se transcribieron a hoja de cálculo de excel para su almacenamiento y posterior procesamiento. La descripción de los datos cualitativos se presenta en tablas y gráficos de frecuencia. Las variables continuas se describen como medianas y rangos intercuartílicos (RIQ). El estudio de diferencias en el tiempo para variables continuas se realiza con test de Friedman para medidas repetidas en el mismo grupo de individuos. La diferencia entre dos tiempos para la misma población de pacientes se realizó con test de Wilcoxon. Dado el bajo número de pacientes incluido y la disminución en el tiempo del "n" a estudiar se optó por métodos no paramétricos para el análisis. El nivel de significación corresponde a alfa 0,05. Se utilizó software STATA v.12.0 para el análisis

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética médica del Hospital de Clínicas "Dr Manuel Quintela". Todos los pacientes incluidos firmaron aceptación de participación a través de un consentimiento informado

Resultados

Se incluyeron 25 pacientes. En la Tabla 1, se describen las características generales de la población.

	Mediana	RIQ
Edad (años)	61,0	57,0 - 68,5
TFG (mL/m ² /1,73m ²)	73,6	61,1 - 98,5
FEVI (%)	35,0	25,0 - 42,0
IMC (kg/m ²)	31,0	28,5 - 36,5
	F. Absoluta	F. Relativa %
Sexo: Femenino	12	48,0
Masculino	13	52,0
Etiología: Isquémica	14	56,0
No isquémica	11	44,0
HTA	22	88,0
FA	7	28,0

Tabla 1: Características de la población.
Abreviaturas- TFG: Tasa de filtrado glomerular.
FEVI: Fracción de eyección Ventricular Izquierdo. RIQ.: Rango Intercuartílico. F.: Frecuencia. HTA: Hipertensión arterial. FA: Fibrilación auricular. IMC: índice de masa corporal.

En 13/25 (FR 0.52) se logró la dosis objetivo de 25 mg de empagliflozina en el primer mes de tratamiento.

En la gráfica 1 se presenta la evolución del peso corporal en cada control. Se estimó una mediana de disminución del peso entre el primer y último control de 3 kg (RIQ de 1,2 – 9 kg), estableciéndose una diferencia estadísticamente significativa (p=0,041).

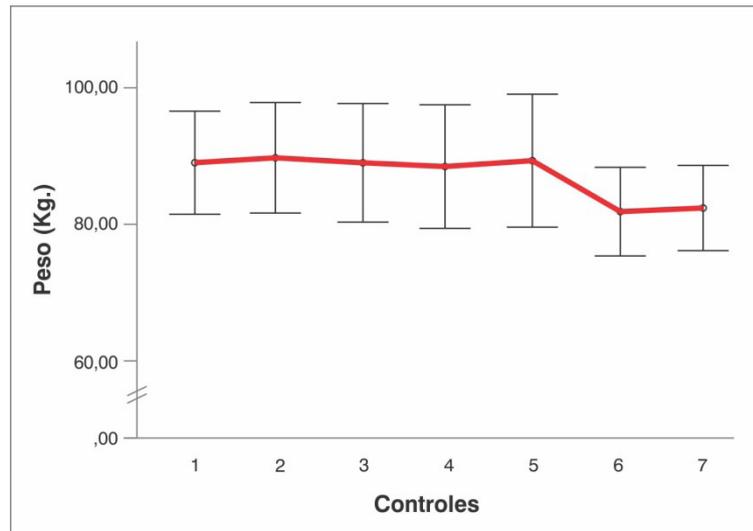


Gráfico 1: Variación del peso durante los controles.

(*) la figura muestra la media y su IC al 95% para cada control,

En relación con el perímetro abdominal, se estimó una mediana de disminución entre el primer y último control de 2 cm (RIQ de -1 – 4,5 cm), estableciéndose una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,044$).

El estado hemodinámico se valoró con la presión arterial (PA). No se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el primer y el último control tanto en las cifras de PA sistólica ($p=0,609$) como diastólica ($p=0,745$) Gráfico 2.

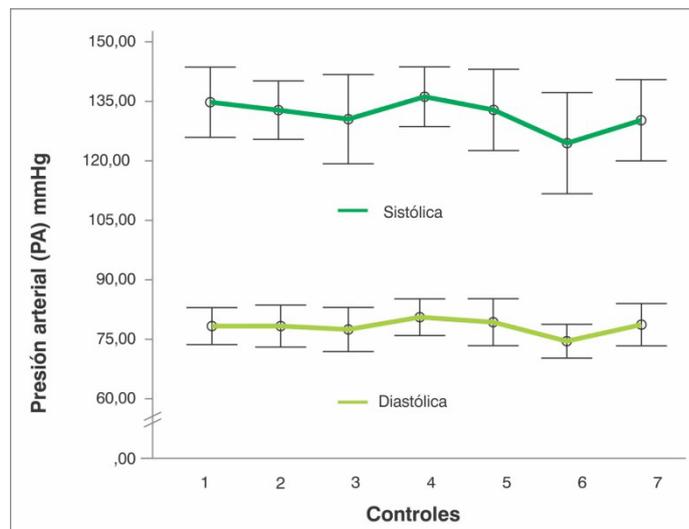


Gráfico 2: Variación en la presión arterial sistólica y diastólica (mmHg) en el tiempo.

(*) la figura muestra la media y su IC al 95% para cada control.

Durante el estudio se observó la siguiente distribución en cuanto a la clase funcional de los pacientes: CF I: 0.24; II: 0.64; y III: 0.12, se evidenció que la mayoría de los pacientes se mantuvo en clase funcional II durante el período de estudio.

Del total de pacientes, 16/25 (FR 0.64) se les suspendió el furosemide al iniciar la empaglifozina. En el gráfico 3 se observa la variación de las dosis de furosemide.

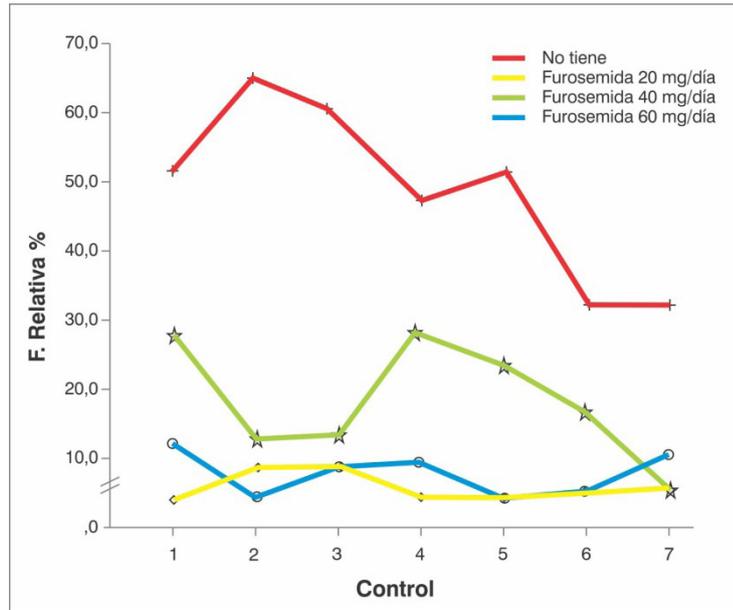
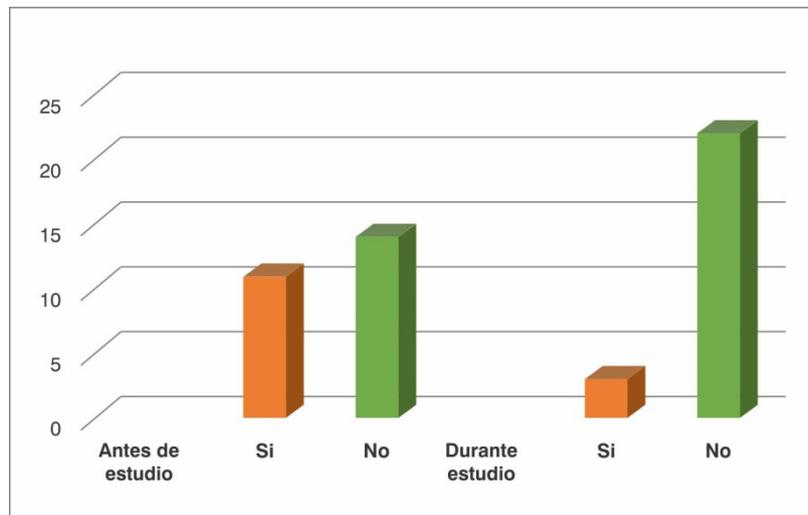


Gráfico 3: Variación de dosis de Furosemide (mg/día) recibidas por los pacientes en la evolución. Con el concepto de "No tiene" se hace referencia a que se suspendió el furosemide con el inicio de la empagliflozina.

Previo al ingreso a este estudio, 11/25 (FR 0,44) de los pacientes habían requerido hospitalización por descompensación de la IC en el último año. De estos, 5/25 (FR 0,2) tenía una única hospitalización, 3/25 (FR 0,12) dos hospitalizaciones, 2/25 (FR 0,08) tres internaciones y 1/25 (FR 0,04) tenían antecedentes de cuatro hospitalizaciones.

Durante el estudio solo 3/25 (FR 0,12) pacientes requirieron hospitalización, siendo los motivos de ingreso en uno de ellos accidente cerebrovascular isquémico, en el segundo paciente glioma multiforme y en el tercer paciente insuficiencia renal crónica agudizada con IC global descompensada. Se observó una disminución de las internaciones por insuficiencia cardíaca en el 32%, siendo estadísticamente significativa en la proporción de pacientes con hospitalización ($p=0,0129$) Gráfica 4.



Gráfica 4: Internaciones por insuficiencia cardíaca antes y después de uso de empagliflozina.

Del análisis de las variables metabólicas, con las cifras de glucemia de ayunas (mg/dl), existió una mediana de disminución de 9,5 mg/dl entre el primer y último control, (RIQ de -11,3 - 2,8), no encontrándose una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,432$). En relación con la HbA1c, existió una mediana de disminución entre el primer y último control de 0,9%, (RIQ de -0,3 - 1,1) no encontrándose una diferencia significativa ($p=0,123$) Gráfica 5.

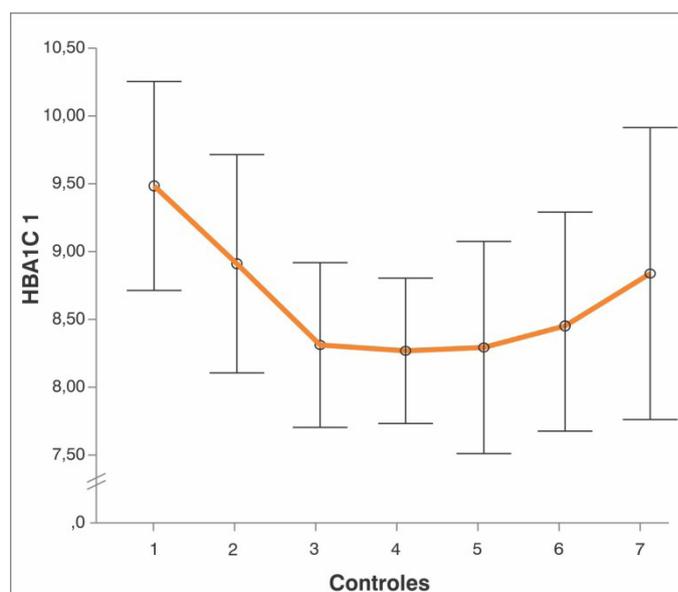


Gráfico 5: Variación en el valor de HbA1c (%) en el tiempo.

(*) la figura muestra la media y su IC al 95% para cada control.

Se analizó el medio interno con la determinación de creatinina, sodio y potasio. Con respecto a los valores de creatinina existió una mediana de aumento entre el primer y último control de 0,09 mg/dl, (RIQ de -1,5; -0,08), no encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre cifras ($p=0,238$). En cuanto al nivel plasmático de sodio, existió una mediana de disminución de 2,0 mEq/l entre el primer y último control (RIQ de 1,0 - 2,0), sin una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,538$). Respecto a la determinación del potasio en sangre se observó el mismo comportamiento que con el nivel plasmático de sodio ($p=0,798$).

En la valoración de los biomarcadores cardiovasculares, el NTproBNP presentó una mediana de disminución de 192pg/dl (RIQ de 1,2 - 105,5) de los valores entre el primer y último control, no encontrándose una diferencia significativa ($p=0,301$).

Se realizó ecocardiograma de control en 21/25 pacientes (FR 0.84) con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) mediana de 0.39 (RIQ de 27,0 - 45,8). No se establecieron diferencias significativas con la FEVI de inicio del estudio ($p=0,089$).

En el estudio se observó la presencia de eventos adversos en 5/25 pacientes (FR 0.20). Estos eventos fueron infección urinaria baja no complicada en 3/25 (FR 0.12) pacientes y en 2/25 (FR 0.08) pacientes hipotensión asintomática; solo un paciente (FR 0.04) requirió suspensión de la empagliflozina (presentó 2 episodios de infección urinaria).

Discusión

Este ensayo de “vida real” evidenció una adecuada tolerabilidad a la empagliflozina.

Se observó un descenso de peso y del perímetro abdominal de los pacientes, con una relación estadísticamente significativa, similar al descrito en estudios internacionales ^(7,12).

En cuanto a los efectos cardiovasculares, no se evidenció una variación significativa de la clase funcional de la NYHA, ni de la presión arterial. Esto difiere de diversos ensayos clínicos internacionales que han mostrado una reducción de la presión arterial cercana a 3-5 mmHg de la PA sistólica y 2-3 mmHg de la PA diastólica ^(7,12). La poca variación de la CF de la NYHA se podría explicar en parte, porque se trata de una población con un seguimiento ambulatorio estricto que en su gran mayoría están en CFNYHA I-II y en seguimiento por un equipo de médicos expertos en IC. Sin embargo, cabe resaltar que en nuestro estudio hubo descenso y hasta suspensión de los diuréticos de asa, y considerando su gran efecto hipotensor; esto podría explicar la escasa variación de la presión arterial analizada.

Se observó una reducción de la hospitalización por descompensación de la IC en la mayoría de los pacientes, resultado que es acorde con la literatura internacional ^(7,12). Existen distintos ensayos clínicos que han marcado este hecho tan relevante para los pacientes con IC, el EMPAREG ⁽⁷⁾, evidenció una disminución en ingresos hospitalarios en un 33%; el EMPEROR REDUCED TRIAL ⁽¹³⁾, describió una disminución del 25% y en el caso de nuestro estudio tuvimos

una reducción del 32%, lo que podría significar un impacto positivo en el uso de este fármaco para esta población.

En cuanto a las variables metabólicas, el descenso de la glucemia de ayunas y de la HbA1c fue de 9,5 mg/dl y 0.9% respectivamente. Si bien no son valores estadísticamente significativos, este hecho es esperable en este grupo de fármacos ya que tienen múltiples propiedades cardiometabólicas que van más allá del efecto exclusivamente hipoglucemiante ^(7,12).

Se presentaron efectos adversos leves que no motivaron una suspensión del fármaco excepto en un solo paciente, similares a los observados en EMPAREG ⁽⁷⁾.

Es de destacar que se trata de un primer estudio nacional con iSGLT2 en pacientes diabéticos con ICFe, siendo hoy de primera línea en el tratamiento de estos pacientes según las últimas guías 2021 de IC. La principal debilidad fue el bajo número de pacientes y la ausencia de un grupo control. Por otro lado, el estudio sigue en curso y se continuará con el reclutamiento y seguimiento de pacientes. Si bien la pandemia por COVID19 fue una limitación importante, se aseguró un control y acceso a la medicación adecuado ⁽¹⁴⁾.

Conclusiones

La empagliflozina presentó buena tolerabilidad, con efectos beneficiosos a nivel cardiovascular y mínimos efectos adversos. Se destaca la reducción significativa de la hospitalización por IC lo que promueve su utilización en pacientes diabéticos con IC en el momento actual.

Agradecimientos

Al laboratorio Boehringer Ingelheim por suministrar los tratamientos a los pacientes incluidos en el proyecto.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

- 1- García Z, Cristancho D, Pérez V, Ormaechea G. Antidiabéticos en Insuficiencia Cardíaca. Rev. urug. med. Interna. 2021 6(3): 4-21. doi: 10.26445/06.03.1.
- 2- Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure, A Scientific Statement From the American Heart Association and Heart Failure Society of America. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation*. 2019 Aug 13;140(7):e294-e324. doi: 10.1161/CIR.0000000000000691.
- 3- Saldarriaga-Giraldo C, Navas V, Morales C. From diabetes to heart failure: Does diabetic cardiomyopathy exist? *Rev Colomb Cardiol*. 2020. 1;27:12-6. doi: 10.1016/j.rccar.2019.12.006
- 4- González-Robledo G, Jaramillo Jaramillo M, Comín-Colet J. Diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica. *Rev Colomb Cardiol*. 2020; 27(S2):3-6. doi: 10.1016/j.rccar.2019.12.009
- 5- Rodríguez-González MJ, Contreras J. De la insuficiencia cardíaca a la diabetes. ¿Existe un mecanismo común? *Rev Colomb Cardiol*. 2020; 27(S2):7-11. doi:10.1016/j.rccar.2019.12.007
- 6- FDA Announces New Recommendations On Evaluating Cardiovascular Risk In Drugs Intended To Treat Type 2 Diabetes [Internet]. [cited 2021 Aug 25]. Available from: <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/fda-announces-new-recommendations-on-0001>
- 7- Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, McGuire DK, Scirica BM, Johansen OE, et al. Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure Across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation*. 2019 Mar 12;139(11):1384-1395. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037778.
- 8- Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, Solomon SD, Mahaffey KW, de Zeeuw D, et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the CANVAS Program. *Circulation*. 2018 Jul 31;138(5):458-468. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222.
- 9- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.

- 10- Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*. 2017 Jul 18;136(3):249-259. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190.
- 11- Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, Kim DJ, Karasik A, Shaw J, et al. Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jun 12;71(23):2628-2639. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.009.
- 12- Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019 Jan 5;393(10166):31-39. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X.
- 13- Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021 Jan 26;143(4):326-336. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783
- 14- Cristancho D, García Z, Perez V, Alvarez P, Ormaechea G. Telemedicina en pandemia: subanálisis del proyecto empaglifozina en diabéticos tipo 2(dm2) con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER) en la unidad multidisciplinaria en insuficiencia cardíaca (UMIC) [Internet]. *Semana Académica del Hospital de Clínicas*; 2020; [acceso 25/08/2021] Montevideo: HC. (Poster 74). Disponible en: <https://www.semanacademica.hc.edu.uy/index.php/eposters-blog/139-telemedicina-en-pandemia-subanalisis-del-proyecto-empaglifozina-en-diabeticos-tipo-2-dm2-con-insuficiencia-cardiaca-con-fraccion-de-eyecion-reducida-icfer-en-la-unidad-multidisciplinaria-en>

Aporte de cada autor al artículo

Zulay Andrea García Rojas: Concepción y diseño de la revisión, búsqueda bibliográfica, recolección de datos, análisis e interpretación de los datos y redacción del manuscrito.

Diana Marcela Cristancho Sierra: Concepción y diseño de la revisión, búsqueda bibliográfica, recolección de datos, análisis e interpretación de los datos y redacción del manuscrito.

Amalia Verónica Pérez Papadópolos: Redacción y revisión crítica del manuscrito.

Gabriela Ormaechea Gorricho: Concepción y diseño de la revisión, revisión crítica del manuscrito y redacción del manuscrito.