

Rol de los inhibidores de SGLT2 en pacientes con comorbilidad cardiovascular, renal, hematológica y su implementación a nivel institucional en Costa Rica.

Role of SGLT2 inhibitors in patients with cardiovascular, renal, hematological comorbidity and its implementation at the institutional level in Costa Rica.

Luis Fernando Alvarado Castillo¹, Keilyn Paola Cerdas Ruíz², Johan Antonio Madrigal Espinoza³

1 Licenciado en Medicina y Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), San José, Costa Rica.

2 Médico General, Departamento de Emergencias, Clínica Dr. Solón Núñez Frutos, Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), San José, Costa Rica.

3 Médico General, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Luis Fernando Alvarado Castillo luisfernando.alvarado@ucimed.ac.cr

RESUMEN

Los inhibidores de SGLT2 son fármacos hipoglicemiantes que bloquean dichos receptores a nivel del túbulo contorneado proximal en donde se reabsorbe el 90% de la glucosa. En la diabetes se produce una glucosuria al sobrepasar el umbral de 180 mg/dl, por exceso de glucosa en sangre y por ello se excreta una parte en procesos patológicos. Estos medicamentos se encargan de impedir la reabsorción de glucosa a través de los SGLT1 Y SGLT2, por ende, esta termina excretándose a través de la diuresis junto a sodio y agua. A lo largo de los años, se ha encontrado un beneficio de estos medicamentos a nivel cardiovascular, hematológico, hipertensivo y nefro protector. Debido a la reciente contemplación para el uso próximo de estos fármacos a nivel del sistema de salud pública en Costa Rica, el presente artículo pretende revisar la nueva evidencia sobre esta clase de medicamentos con respecto a otros hipoglicemiantes y sus potenciales beneficios en su aplicación en el futuro próximo.

Palabras clave: SGLT2, Hemoglobina, glicosilada, anemia, canaglifozina.

ABSTRACT

SGLT2 inhibitors are hypoglycemic drugs that block these receptors at the level of the proximal convoluted tubule where 90% of glucose is reabsorbed. In diabetes, glycosuria occurs when the threshold of 180 mg/dl is exceeded, due to excess glucose in the blood and therefore a portion is excreted in pathological processes. These medications are responsible for preventing glucose reabsorption from taking place through SGLT1 and SGLT2, therefore, it ends up being excreted through diuresis along with sodium and water. Over the years, a benefit of these medications has been found at the cardiovascular, hematological, hypertensive and nephroprotective levels. Due to the recent contemplation for the upcoming use of these drugs at the level of the public health system in Costa Rica, this article aims to review the new evidence on

Cómo citar:

Alvarado Castillo, L. F., Cerdas Ruíz, K. P., & Madrigal Espinoza, J. A. Rol de los inhibidores de SGLT2 en pacientes con comorbilidad cardiovascular, renal, hematológica y su implementación a nivel institucional en Costa Rica. *Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos*, 8(3). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v8i3.791>

Recibido: 06/May/2024

Aceptado: 30/Jul/2024

Publicado: 13/Set/2024



this class of medications with respect to other hypoglycemic agents and their potential benefits in their application in the near future.

Keywords: SGLT2, hemoglobin, glycosylated, anemia, canagliflozin.

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de cotransportadores de glucosa y sodio tipo 1 y tipo 2 reducen la concentración de glucosa mediante la reabsorción de esta molécula. Estos medicamentos son considerados diuréticos, pues actúan a nivel del túbulo contorneado proximal.

La isoforma de tipo 2 está en gran cantidad a nivel del túbulo contorneado proximal de la nefrona (unidad principal del riñón) en las secciones S1 y S2. Los SGLT2 reabsorben hasta un 90 % de la glucosa; por otra parte, los SGLT1 tan solo realizan esta labor en un 10%.

En la diabetes se produce una glucosuria al sobrepasar el umbral de 180 mg/dl, esto a razón del exceso de glucosa en sangre y por ello una parte termina siendo excretada en procesos patológicos. Estos medicamentos se encargan de impedir la reabsorción de glucosa a través de los SGLT1 Y SGLT2, por ende, esta termina excretándose a través de la diuresis junto a sodio y agua generando una orina con glucosuria y natriuresis intencional¹.

La natriuresis ocasionada como parte de la inhibición de SGLT provoca una caída cuantificada entre 3 a 6 mmHg en la presión sistólica y entre 1 a 1,5 mmHg. Cuando ocurre hiperglucemia crónica por diabetes se reabsorbe en el túbulo proximal de la nefrona y esto aumenta la entrega de sodio al aparato yuxtglomerular. Esto genera vasodilatación de la arteriola aferente y normalización de los niveles de sodio.

Los inhibidores de SGLT generan una reversión en esta retroalimentación hacia la arteriola aferente por lo cual el resultado final es una reducción en la presión intraglomerular y una mejoría en la hiperfiltración^{2,3}.

Al existir menor aporte de sodio a la mácula densa, se genera secundariamente una disminución de la hiperactividad del sistema renina angiotensina aldosterona, indirectamente reduciendo la actividad de la angiotensina 1, disminuyendo al mismo tiempo la remodelación cardíaca².

Los inhibidores de SGLT realizan su mecanismo de acción en múltiples áreas del organismo, por ende, tienen la capacidad de afectar distintas áreas y comorbilidades en los pacientes según el objetivo médico para emplear esta familia de medicamentos⁴.

Beneficios como terapia antiadiabética

La hemoglobina glicosilada es el parámetro estandarizado para monitorear el tratamiento antiadiabético, dicho valor nos muestra la glucemia general promedio durante un período aproximado de tres meses.

Se realizó un estudio con la dapaglifozina en pacientes con edades entre los 18 años y los 75 años, con patología diabética, sin ningún antecedente de patologías cardiovasculares, con hemoglobinas glicosiladas en un rango de $\geq 7,5\%$ y $\leq 10,5\%$, tratados con una dosis estable de metformina (≥ 1500 mg/d) o una dosis estable de insulina (≥ 30 U/d con o sin hasta dos ADO). Estos pacientes recibieron dapagliflozina oral una vez al día (10 mg/d) o placebo durante 4 semanas en combinación con metformina de liberación prolongada de forma abierta (≥ 1500 mg/d) o insulina de forma abierta (≥ 30 U/d) con o sin hasta dos ADOs.

Lo que se observó con la dapaglifozina sobre el control glicémico fue que esta genera una reducción de la HbA1c del 0,79% con monoterapia y del 0,61% con terapia complementaria a otros agentes hipoglucemiantes en pacientes con DM2.

En comparación con el placebo, la dapaglifozina mejoró el control y la variabilidad de la glicemia en los pacientes, específicamente 18.2mg/dl en 24 horas teniendo en cuenta el rango objetivo de glucosa se determinó en: 70-180mg/dl^{5,6,7}.

Efectos cardiovascular, renal, hematológico y antihipertensivo

Efectos en la insuficiencia cardíaca

Los inhibidores de SGLT2 han probado ser una opción terapéutica viable en los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. En el estudio Cardiovascular and Renal Outcomes with Empaglifozin in Heart Failure, se comparó el uso de empaglifozina 10 mg al día, versus un medicamento placebo. Dentro de dicho estudio, se seleccionaron a 3730 pacientes adultos (1863 fueron tratados con empaglifozina y 1867 con tratamiento placebo), con insuficiencia cardíaca NYHA II, III, IV con una fracción de eyección del 40% o menos, con tratamiento médico óptimo y monitoreo con pruebas complementarias cada 2-3 meses⁸.

Los resultados obtenidos fueron que las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en pacientes que utilizaron la empaglifozina fue menor con respecto al grupo placebo, la reducción de la tasa de filtración glomerular por año se vio ralentizada (específicamente hubo una reducción de 0.55ml en los pacientes con empaglifozina versus una reducción de 2.28ml en los pacientes con el placebo); esto sin importar que los pacientes padecieran de diabetes. Esto debido a su actividad natriurética anteriormente explicada⁹.

La canaglifozina fue analizada en el estudio CANVAS-R (Canaglifozin Cardiovascular Assessment Study-Renal). En este estudio se seleccionaron 10142 pacientes con diabetes tipo 2, con enfermedad cardiovascular establecida o mayores de 50 años con 2 o más factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. Los pacientes se dividieron en 2 grupos: uno control y otro experimental. A los pacientes del grupo experimental se les administró de forma randomizada canaglifozina en una dosis terapéutica entre 100-300mg por día y al grupo control el placebo. Esta investigación mostró una reducción del 33% en la hospitalización por falla cardíaca en los pacientes que utilizaron canaglifozina, del mismo modo se demostró que este beneficio se presentó en los pacientes con o sin enfermedad arteriosclerótica⁹.

La dapaglifozina fue analizada en el estudio: Dapagliflozin on Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients with CHF (DAPA-HF). En este ensayo clínico se tomaron 4744 pacientes con insuficiencia cardíaca de clase funcional de tipo II-IV, que estuvieran recibiendo una terapia médica óptima (más del 90% de pacientes utilizaban inhibidores del SRAA y más del 70% beta bloqueadores) y que tuvieran un NT proBNP más de 600pg/ml y tasa de filtración glomerular más de 30ml/min/1.73. En dicho estudio se les administró 10mg por día de dapaglifozina a los pacientes y se dividió la proporción de pacientes diabéticos y no diabéticos de forma equitativa, siendo 45% diabéticos y 44% no diabéticos.

En una media de 18 meses de iniciado el ensayo clínico, se vio una reducción en la progresión de la insuficiencia cardíaca (hospitalizaciones o visitas urgentes a emergencias requiriendo terapia intravenosa) y muertes por causas cardiovasculares (386 en el grupo que utilizó dapaglifozina versus 502 en el grupo placebo). Con respecto a las muertes totales, se estimó que las muertes con uso de dapaglifozina fueron 276 vs 329 del grupo placebo⁸. El estudio DAPA HF, incluyó la mayor cantidad de pacientes no diabéticos, por lo que se demostró que la inhibición de los canales SGLT2 con dapaglifozina redujo la morbilidad y mortalidad cardiovascular en los pacientes sin importar la presencia de diabetes mellitus⁹.

Con respecto a la superioridad de un inhibidor de SGLT2 sobre otro en la insuficiencia cardíaca o patología cardiovascular, lo que se obtuvo en el metaanálisis: SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials, publicado en 2020, fue que tanto la empaglifozina como la dapaglifozina contaron con una efectividad similar a la hora de reducir la morbilidad y mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca⁹.

Por tanto, la evidencia respalda el uso de inhibidores de SGLT2 en pacientes diabéticos, no diabéticos y con comorbilidad arteriosclerótica, para retrasar la insuficiencia cardiaca; así se puede afirmar que estos medicamentos son una estrategia terapéutica para prevenir la insuficiencia cardiaca en pacientes con riesgo concomitantes.

Efecto renal

La lesión renal como causa secundaria de la diabetes se conoce como el principal desencadenante de enfermedad renal crónica en el mundo y aumenta el riesgo de muerte en cinco o hasta 6 veces. Se ha visto que hasta un tercio de los pacientes tratados con diálisis de mantenimiento fallece en los primeros 3 años de iniciado el tratamiento.

Por eso los inhibidores de SGLT se están utilizando como primera línea en el manejo de diabetes con enfermedad renal crónica concomitante. Un trabajo descrito por la Diabetes Journals.org revela estudios preclínicos que concluyen que el uso recurrente de estos medicamentos reduce la albuminuria y, con ello, la preservación de la función renal y disminución en su deterioro crónico. Dentro de dicho estudio, se realizó una comparación entre un grupo control de pacientes con enfermedad renal crónica y otro grupo con similares características que comenzaron a utilizar empaglifozina y con el tiempo se demostró una reducción de 39% más bajo en la progresión de nefropatía en este último grupo.

En un estudio que tuvo una duración de 3,6 años y más de 10000 participantes en un estudio randomizado con el uso de canaglifozina se determinó que hasta en un 14% con respecto al grupo placebo se había objetivado una reducción en la progresión de lesión renal, así mismo el mayor beneficio se dio en pacientes con una tasa de filtración glomerular menor de 60 ml/min.

En comparación con la glimepirida, la canaglifozina resultó en una reducción en la progresión de daño en la tasa de filtración glomerular de los pacientes que ya tenían enfermedad renal crónica así como un ratio de albúmina a creatinina en orina menor, a pesar de ambos conseguir un control glucémico similar.

Con todo lo descrito se puede afirmar con seguridad que los efectos renales de los inhibidores de SGLT están fundamentados, estudiados y comprobados y sugieren ser candidatos al primer plano en el tratamiento de diabetes con enfermedad renal crónica concomitante¹⁰.

Efectos hematológicos y en la hipertensión arterial

Recientemente se ha observado que la dapaglifozina, canaglifozina y empaglifozina tienen objetivamente efectos de carácter antihipertensivo. En una publicación de 2020 de AHA journals se concluye que estos tienen un efecto positivo en reducir la presión tanto sistólica, como diastólica y nocturna, así como también los ciclos circadianos del ritmo cardíaco han mejorado. En uno de sus estudios al dar inhibidores de SGLT2 inicialmente el volumen plasmático disminuyó, sin embargo, se reestableció a las 12 semanas. El volumen plasmático se mantuvo estable, pero la presión arterial disminuyó y el fluido extracelular se logró disminuir al igual que el agua corporal total¹¹.

En un estudio reciente de la NEJM del 2023 se ha descrito una relación directa con respecto a la anemia que se suele presentar en casos avanzados de enfermedad renal crónica y el uso de dapaglifozina. Se ordenó un grupo randomizado de pacientes voluntarios con una tasa de filtración glomerular entre 25 y 75 ml/min quienes se dividieron en un grupo placebo y otro que comenzó a recibir dosis diarias de 10 mg de dapaglifozina.

Para este proyecto, se hicieron mediciones de hematocrito a las 2 semanas, a los 2 y 4 meses y luego cada 4 meses tras ello y se definió anemia como el rango menor al 39% en hombres y 36% en mujeres de hemoglobina. De 4304 sujetos, 1716 padecía de anemia durante la realización de este trabajo, siendo la definición de corrección de anemia 2 mediciones consecutivas por encima de la línea base¹².

Fue entonces que tras 2,4 años se logró objetivar que los pacientes que hicieron uso de dapaglifozina tuvieron un claro aumento de 2,3 %, esto aplicó para pacientes diabéticos, cardiópatas, así como con enfermedad renal crónica. Este aumento se dio gradualmente hasta alcanzar su pico de efectividad a los 4 meses de tratamiento del mismo modo, se obtuvo un incremento en la concentración de eritropoyetina plasmática y efectos antiinflamatorios. Por ello, el estudio concluye la asociación en la prevención o corrección de anemia con este inhibidor de SGLT en casos donde esta sea una afección concomitante como causa secundaria a las afecciones previamente descritas¹².

Indicaciones según CCSS como nueva terapia y guías internacionales

Guías internacionales

Las indicaciones de la Sociedad Cardiovascular Canadiense, en su guía publicada en 2020, sobre cuándo se usarán estos medicamentos señala las siguientes: se recomiendan en pacientes con diabetes tipo 2, enfermedad arteriosclerótica, enfermedad cardiovascular para reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y la muerte. Se recomienda la dapaglifozina en pacientes con diabetes tipo 2, con más de 50 años con factores de riesgo adicionales para enfermedad arteriosclerótica, con el fin de reducir la progresión a insuficiencia cardíaca. Se debe considerar el uso de la dapaglifozina en pacientes con insuficiencia cardíaca leve a moderada con fracción de eyección izquierda con o sin diabetes tipo 2 concomitante para mejorar los síntomas y reducir el riesgo de hospitalización cardiovascular⁹.

En fechas recientes, la Caja Costarricense de Seguro Social en su comunicado emitido el 11/03/2024 por el comité central de farmacoterapia, en el oficio GM-CCF-5380-2023, establece las indicaciones de uso de inhibidores de SGLT2. Según dicha circular, estos medicamentos podrán ser prescritos por medicina interna, endocrinología, nefrología, cardiología, geriatría, medicina familiar y comunitaria. Los criterios de utilización son en pacientes con diabetes tipo 2 con enfermedad cardiovascular o enfermedad renal crónica asociada con los criterios: creatinina >25ml/min, enfermedad renal crónica establecida, enfermedad cardiovascular (antecedente patológico de infarto al miocardio o evento cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva establecida con una fracción de eyección menor al 30% a pesar de terapia médica óptima o riesgo de evento cardiovascular a 10 años mayor al 10%).

El segundo criterio de elección es en adultos con enfermedad renal crónica establecida con tratamiento de IECAS o ARA2 a dosis máxima tolerada que cumpla con la tasa de filtración glomerular estimada entre 20-45ml/min o tasa estimada entre 45-90ml/min asociada a una tasa de albumina/ creatinina renal >250mg/g¹³.

En comparación con las guías canadienses, a nivel institucional, se toma como criterio central de elección la enfermedad renal crónica, siendo esta muchas veces la desencadenante de falla multiorgánica al igual que de insuficiencia cardíaca. Cabe mencionar que dicho comunicado no indicaba cuál es el medicamento específico que se implementará en el país; del mismo modo, al ser una terapia nueva en el país, es necesario monitorear y vigilar la respuesta de la población costarricense con el fin de diversificar su uso y obtener los beneficios clínicos previamente descritos de manera íntegra. Este enfoque inicial en pacientes con enfermedad renal puede ser beneficioso como tratamiento adjunto, para disminuir la progresión de enfermedad renal crónica¹³.

Con respecto al oficio emitido por la Caja Costarricense de Seguro Social, este no especifica la fecha en la que entrará en vigor y existe ambigüedad acerca del fármaco que se implementará. Cabe recalcar que este oficio, al no existir una actualización reciente oficial, puede estar sujeto a constantes cambios a lo largo tiempo.

Interacciones y efectos adversos

Estudios recientes han documentado una mayor incidencia de efectos adversos considerables con el uso de inhibidores de SGLT-2 a dosis máximas en comparación con el placebo. Se ha reportado mayor riesgo de hipoglicemias cuando asociado a otros grupos de fármacos como las sulfonilureas o la insulinización,

infecciones del tracto urinario e infecciones genitales, las cuales son comúnmente infecciones micóticas y aumento de la creatinina sérica con el uso de la Canaglifozina^{14,15}.

En cuanto a eventos adversos graves, hay estudios en donde se documenta mayor riesgo de amputación de miembros inferiores con el uso de canaglifozina, sin embargo, esto fue más evidente en adultos mayores que ya presentaban enfermedad cardiovascular establecida. Se cree que la canaglifozina tiene un efecto diurético más potente que la empagliflozina o la dapagliflozina y la hemoconcentración e hiperviscosidad resultantes podrían aumentar el riesgo de enfermedad arterial periférica. Dado lo anterior, Es importante contextualizar cada paciente y valorar riesgo beneficio a la hora de prescribir el tratamiento. Así mismo, incentivar a los pacientes a cuidado de los pies de forma periódica para detectar oportunamente la aparición de úlceras, infecciones, dolores e insensibilidad^{16,17}.

Al utilizar estos medicamentos con diuréticos de asa, es importante tener precaución en personas adultas mayores, ya que existe más riesgo de depleción de volumen y por tanto hipotensión arterial. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal grave (Filtración glomerular < 30 mL/min/1,73 m²) con enfermedad renal en etapa terminal o que están en tratamiento de diálisis¹⁸.

CONCLUSIÓN

Los inhibidores de SGLT2 han demostrado ser una terapia bastante efectiva para tratar la diabetes mellitus, logrando un control óptimo de la hemoglobina glicosilada con buen espectro de seguridad y administración concisa con efectos adversos. Del mismo modo, recientemente estos medicamentos se han comprobado ser grandes aliados en pacientes con enfermedad renal crónica establecida y patología cardiovascular, además de múltiples beneficios pacientes con comorbilidades asociadas.

A nivel institucional en la CCSS para optar en el futuro para este medicamento, el paciente deberá cumplir una serie de criterios como la edad o la presencia de enfermedad renal crónica diagnosticada, sin embargo, al ser una opción reciente, probablemente implementada en un futuro próximo; sería necesario evaluar la respuesta clínica de los pacientes a largo plazo, ya que la población costarricense varía considerablemente con la población de los estudios clínicos analizados previamente, esto con el fin de diversificar su uso en otras patologías analizadas. Existe cierta ambigüedad con el oficio emitido debido a que todavía no está especificado el fármaco que se implementará, del mismo modo este puede estar sujeto a cambios a lo largo del tiempo, por lo que este artículo debe tomarse como referencia en base al oficio emitido el 11/03/2024 y dicha información puede estar sujeta a próximas valoraciones.

Declaración de conflicto de intereses

Se declara que ninguno de los autores presenta algún conflicto de interés por el artículo.

Declaración de financiamiento

La publicación no presentó ningún medio de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. González V. Gliflozinas: más que antidiabéticos orales. Una breve revisión de la literatura. Rev Urug Cardiol [Internet]. 2021 [citado el 3 de abril de 2024];36(1). Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-04202021000201401&script=sci_arttext
2. Fda.gov. [cited 2024 Mar 28]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/202293s020lbl.pdf

3. 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* [Internet]. 2020;27:22–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2019.12.003>
4. Solano J, Villegas Agüero D. Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2: Efecto de los mecanismos moleculares en el miocardio. *Rev Costarric Cardiol* [Internet]. 2021 [citado el 3 de abril de 2024];23(1):28–35. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-41422021000100028
5. Henry RR, Strange P, Zhou R, Pettus J, Shi L, Zhuplatov SB, et al. Efectos de dapagliflozina sobre el control glucémico de 24 horas en pacientes con diabetes tipo 2: un ensayo controlado aleatorio. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2018;20(11):715–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/dia.2018.0052>
6. Saisho Y. SGLT2 Inhibitors: the Star in the Treatment of Type 2 Diabetes? *Diseases*. 2020 May 11;8(2):14. doi: 10.3390/diseases8020014. PMID: 32403420; PMCID: PMC7349723.
7. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, Grøndahl MF, Christensen MB, Knop FK, Vilsbøll T. Benefits and Harms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Nov 11;11(11):e0166125. doi: 10.1371/journal.pone.0166125. PMID: 27835680; PMCID: PMC5106000.
8. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32865377.
9. O'Meara E, McDonald M, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, et al. CCS/CHFS heart failure guidelines: Clinical trial update on functional mitral regurgitation, SGLT2 inhibitors, ARNI in HFpEF, and tafamidis in amyloidosis. *Can J Cardiol* [Internet]. 2020;36(2):159–69. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2019.11.036>
10. Alicic RZ, Neumiller JJ, Johnson EJ, Dieter B, Tuttle KR. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and diabetic kidney disease. *Diabetesjournals* [Internet]. 2019 [citado el 3 de abril de 2024];68(2):248–57. Disponible en: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/68/2/248/39854/Sodium-Glucose-Cotransporter-2-Inhibition-and>
11. Wilcox S. Antihypertensive and Renal Mechanisms of SGLT2 (Sodium-Glucose Linked Transporter 2) Inhibitors. *AHA Journals*. [Internet]. 2020. [citado el 3 de abril de 2024] Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.11684>
12. Koshino A; Schechter M; Chertow G; Vart P; Jongs N; et al. Dapagliflozine and Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease. *NEJM*. [Internet]. 2023. [citado el 3 de abril de 2024]
13. Caja Costarricense del Seguro Social. “Criterios de Uso de Inhibidores de SGLT2”. Gerencia Médica Caja Costarricense del Seguro Social, 11 Mar. 2024.
14. Hernández Rodríguez José. Reacciones adversas de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en personas con diabetes mellitus. *Rev. Cuban de Med* [Internet]. 2022 Dic [citado 2024 Mar

30]; 61 (4): e2618. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232022000400002&lng=es. Epub 01-Dic-2022.

15. Mancini GBJ, O'Meara E, Zieroth S, Bernier M, Cheng AYY, Cherney DZI, Connelly KA, Ezekowitz J, Goldenberg RM, Leiter LA, Nesrallah G, Paty BW, Piché ME, Senior P, Sharma A, Verma S, Woo V, Darras P, Grégoire J, Lonn E, Stone JA, Yale JF, Yeung C, Zimmerman D. 2022 Canadian Cardiovascular Society Guideline for Use of GLP-1 Receptor Agonists and SGLT2 Inhibitors for Cardiorenal Risk Reduction in Adults. *Can J Cardiol*. 2022 Aug;38(8):1153-1167. doi: 10.1016/j.cjca.2022.04.029. Erratum in: *Can J Cardiol*. 2022 Oct 25; PMID: 35961754.
16. Fralick M, Kim SC, Schneeweiss S, Everett BM, Glynn RJ, Patorno E. Risk of amputation with canagliflozin across categories of age and cardiovascular risk in three US nationwide databases: cohort study. *BMJ*. 2020 Aug 25;370:m2812. doi: 10.1136/bmj.m2812. PMID: 32843476; PMCID: PMC7445737.
17. Hernández Rodríguez José. Reacciones adversas de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en personas con diabetes mellitus. *Rev. Cuban de Med [Internet]*. 2022 Dic [citado 2024 Abr 03]; 61 (4): e2618. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232022000400002&lng=es. Epub 01-Dic-2022.
18. Mende CW. Chronic Kidney Disease and SGLT2 Inhibitors: A Review of the Evolving Treatment Landscape. *Adv Ther*. 2022 Jan;39(1):148-164. doi: 10.1007/s12325-021-01994-2. Epub 2021 Nov 30. PMID: 34846711; PMCID: PMC8799531.