

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

# Tratamiento de la insuficiencia cardíaca con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2

## Treatment of Heart Failure with Sodium-glucose Cotransporter Type 2 Inhibitors

Riber Fabián Donoso Noroña<sup>1</sup> Nairovys Gómez Martínez<sup>1</sup> Adisnay Rodríguez Plasencia<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ambato, Ecuador

### Cómo citar este artículo:

Noroña R, Martínez N, Plasencia A. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2. **Medisur** [revista en Internet]. 2024 [citado 2024 Nov 19]; 22(5):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/45262>

### Resumen

La insuficiencia cardíaca es una enfermedad crónica que afecta a millones de personas en el mundo y es una de las principales causas de mortalidad. Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 son una nueva clase de fármacos que han demostrado beneficios cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2. El objetivo de la investigación fue profundizar sobre la eficacia de estos fármacos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Para lograrlo se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos: PubMed, Embase y Cochrane Library desde el 2018 hasta el 2023. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorios que compararon los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 con el placebo o el tratamiento estándar en pacientes con insuficiencia cardíaca. Se identificaron 10 ensayos clínicos que cumplieron con los criterios de inclusión. Los resultados mostraron que el tratamiento redujo significativamente el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y la mortalidad cardiovascular en comparación con el placebo o el tratamiento estándar, además, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 mejoraron la función cardíaca y redujeron los niveles de péptido natriurético tipo B, un biomarcador de estrés cardíaco. Los resultados de este estudio apoyan la inclusión de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con o sin diabetes tipo 2. Se necesitan más estudios para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 en pacientes con insuficiencia cardíaca.

**Palabras clave:** insuficiencia cardíaca, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2, ensayos clínicos aleatorios, hospitalización, mortalidad, sistema cardiovascular, pruebas de función cardíaca

### Abstract

Heart failure is a chronic disease that affects millions of people worldwide and is a leading cause of death. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors are a new class of drugs that have demonstrated cardiovascular benefits in patients with type 2 diabetes. The aim of the research was to gain insight into the efficacy of these drugs in the treatment of heart failure. To achieve this, a systematic search was conducted in the PubMed, Embase and Cochrane Library databases from 2018 to 2023. Randomized clinical trials comparing sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors with placebo or standard treatment in patients with heart failure were included. Ten clinical trials were identified that met the inclusion criteria. The results showed that the treatment significantly reduced the risk of hospitalization for heart failure and cardiovascular mortality compared with placebo or standard care, and that sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors improved cardiac function and reduced levels of B-type natriuretic peptide, a biomarker of cardiac stress. The results of this study support the inclusion of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in the treatment of heart failure in patients with or without type 2 diabetes. Further studies are needed to evaluate the long-term safety and efficacy of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with heart failure.

**Key words:** heart failure, sodium-glucose transporter 2 inhibitors, clinical trials randomized, hospitalization, cardiovascular disease, cardiac function test

**Aprobado:** 2024-07-20 09:49:02

**Correspondencia:** Riber Fabián Donoso Noroña. Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Ambato. Ecuador. [ua.riberdonoso@uniandes.edu.ec](mailto:ua.riberdonoso@uniandes.edu.ec)

## Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es una afección médica crónica común que afecta a millones de personas en todo el mundo. La insuficiencia cardíaca se caracteriza por una disminución en la capacidad del corazón para bombear sangre y oxígeno al cuerpo, lo que puede provocar síntomas como fatiga, falta de aire y edema y puede ser una causa importante de morbilidad y mortalidad cardiovascular. A pesar de los avances en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, todavía hay una necesidad continua de opciones terapéuticas efectivas y seguras para mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir la mortalidad.<sup>(1)</sup>

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 (iSGLT2) son una clase de medicamentos antidiabéticos que actúan bloqueando el cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 en los riñones, lo que reduce la reabsorción de glucosa y sodio y aumenta la excreción de glucosa en la orina. Además de su efecto hipoglucemiante, los iSGLT2 han demostrado tener efectos beneficiosos en el sistema cardiovascular, incluidas, la reducción de la mortalidad y la hospitalización por insuficiencia cardíaca.<sup>(2)</sup>

Los iSGLT2 ofrecen una opción terapéutica efectiva y segura para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, lo que redundará en una mejoría de la calidad de vida de los pacientes y la reducción de la carga económica de la enfermedad.<sup>(2)</sup>

Los iSGLT2 han demostrado ser efectivos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con y sin diabetes tipo 2. Según un estudio publicado en el *New England Journal of Medicine*, el dapagliflozina, un iSGLT2, redujo significativamente las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en pacientes con fracción de eyección reducida,<sup>(3)</sup> además de mejorar los resultados cardiovasculares, también, han demostrado tener efectos beneficiosos en la función renal y el control de la glucemia. Según una revisión bibliográfica publicada en la revista, *Circulation*, estos fármacos pueden reducir la progresión de la enfermedad renal y mejorar los niveles de glucemia en pacientes con diabetes tipo 2.<sup>(4)</sup>

Los mecanismos subyacentes a los beneficios cardiovasculares de los iSGLT2 son complejos y aún no se comprenden completamente, pero

podrían incluir una mejora en la energética miocárdica, una reducción del estrés oxidativo y una modulación de las vías neurohormonales. Según un artículo publicado en la revista, *European Journal of Heart Failure*, estos mecanismos podrían explicar los efectos beneficiosos de los iSGLT2 en la insuficiencia cardíaca.<sup>(5)</sup>

La mayoría de los estudios sobre iSGLT2 se han centrado en pacientes con diabetes tipo 2, aunque hay evidencia emergente que sugiere que estos fármacos, también pueden ser beneficiosos en pacientes con insuficiencia cardíaca que no padezcan diabetes. Según un artículo de revisión publicado en la revista, *Journal of the American College of Cardiology*, se necesitan más investigaciones sobre el uso de iSGLT2 en pacientes con insuficiencia cardíaca sin diabetes para comprender mejor su eficacia y seguridad.<sup>(6,7)</sup>

Los iSGLT2 se han convertido en una terapia de primera línea en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y han demostrado ser efectivos en la reducción de la glucemia y la hemoglobina A1c. Según un metaanálisis publicado en la revista, *JAMA Cardiology*, los iSGLT2, también pueden reducir el riesgo de eventos cardiovasculares y renales en pacientes con diabetes tipo 2.<sup>(8,9,10)</sup>

El objetivo de este artículo científico fue: profundizar sobre la eficacia de los iSGLT2 en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

## Desarrollo

Se desarrolló una revisión sistemática de la literatura y un análisis de los ensayos clínicos aleatorios que evaluaron la eficacia de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos: PubMed, Embase y *Cochrane Library* desde el año 2018 hasta el 2023. Los términos de búsqueda utilizados fueron: insuficiencia cardíaca, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2, canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina y sotagliflozina.

En el proceso de selección de fuentes bibliográficas, se revisaron los títulos y resúmenes de los artículos identificados en la búsqueda y se seleccionaron aquellos que

cumplían con los criterios de inclusión referidos a la ubicación de ensayos clínicos aleatorios que compararon los iSGLT2 con placebo o tratamiento estándar en pacientes con IC; por otro lado se excluyeron estudios que no cumplieron con los criterios de inclusión: estudios en idiomas distintos al inglés, estudios en animales y estudios en pacientes con otras enfermedades cardiovasculares.

En una investigación publicada en Medicina UPB en el año 2022 se evidencia que la efectividad de los iSGLT2 en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca se ha demostrado en varios estudios. En algunos, los iSGLT2, redujeron significativamente las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y mejoraron los resultados cardiovasculares en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida.<sup>(11)</sup> Además de mejorar los resultados cardiovasculares, los iSGLT2, pueden tener efectos beneficiosos en la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca. Se ha descrito que la empagliflozina, otro iSGLT2, redujo de forma significativa la tasa de progresión de la enfermedad renal en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida.<sup>(11)</sup>

Castillo,<sup>(12)</sup> en su estudio, muestra que los iSGLT2 son una terapia prometedora en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y podrían complementar las terapias existentes, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los betabloqueantes y los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides.

Aunque los iSGLT2 se han asociado con eventos adversos como la cetoacidosis diabética y la infección genital, estos efectos secundarios son raros y generalmente manejables. Según un metaanálisis publicado en la revista: *Diabetes, Obesity and Metabolism*, los iSGLT2 tienen un perfil de seguridad aceptable en pacientes con diabetes tipo 2 y no aumentan el riesgo de eventos adversos graves.<sup>(11)</sup>

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 son una terapia efectiva en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con y sin diabetes tipo 2, además de mejorar los resultados cardiovasculares, estos fármacos, pueden tener efectos beneficiosos en la función renal y el control de la glucemia. Aunque se necesitan más investigaciones para comprender completamente los mecanismos subyacentes y la seguridad de los iSGLT2, estos

fármacos son una adición prometedora al arsenal terapéutico para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.<sup>(12)</sup>

Los iSGLT2, como la dapagliflozina, reducen significativamente la mortalidad y la hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con fracción de eyección reducida. Este hallazgo indica que los iSGLT2 tienen un efecto beneficioso en la reducción de eventos cardiovasculares adversos y la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.<sup>(13)</sup>

Los tratamientos farmacológicos para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, incluidos los iSGLT2, tienen beneficios a largo plazo significativos en términos de mortalidad y hospitalización. Este resultado destaca la importancia de un tratamiento farmacológico efectivo y sostenido para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.<sup>(14)</sup>

La empagliflozina redujo significativamente la mortalidad y la hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Este hallazgo demuestra el efecto beneficioso de la empagliflozina en el tratamiento de esta afección.<sup>(15)</sup>

Los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida tratados con iSGLT2 tuvieron una reducción significativa de la mortalidad y la hospitalización en comparación con los pacientes que no recibieron estos fármacos. Este resultado destaca la importancia del uso de iSGLT2 en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y su efecto beneficioso en la reducción de eventos cardiovasculares adversos.<sup>(16)</sup>

La dapagliflozina reduce significativamente la mortalidad y la hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, tanto en pacientes con diabetes como en aquellos que no la padecen. Este hallazgo sugirió que la dapagliflozina puede ser una opción terapéutica efectiva para pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, independientemente, de su estado de diabetes.<sup>(17)</sup>

La diabetes tipo 2 es un factor de riesgo importante para el desarrollo de insuficiencia cardíaca y los iSGLT2 tienen un efecto beneficioso en la reducción de eventos

cardiovasculares adversos en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida. Este resultado resalta la importancia de considerar la diabetes tipo 2 como un factor de riesgo para la insuficiencia cardíaca y la efectividad de los iSGLT2 en la reducción de eventos cardiovasculares adversos en estos pacientes.<sup>(18)</sup>

El uso de iSGLT2 en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida es seguro y bien tolerado, con una baja incidencia de efectos adversos. Este resultado indica que los iSGLT2 pueden ser una opción terapéutica segura y bien tolerada.<sup>(19)</sup>

Los resultados obtenidos sugieren que los iSGLT2 pueden ser una opción terapéutica efectiva y segura para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Se ha demostrado que los iSGLT2, como la dapagliflozina y la empagliflozina, redujeron significativamente la mortalidad y la hospitalización por insuficiencia cardíaca en estos pacientes, tanto en los que padecían diabetes como en aquellos que no la padecían, además, el uso de iSGLT2 en estos pacientes fue seguro y bien tolerado, con una baja incidencia de efectos adversos.<sup>(20)</sup>

Por otro lado, se ha demostrado que la espirolactona no mejora la mortalidad o la hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, lo que sugiere que puede no ser una opción efectiva para el tratamiento de esta condición, sin embargo, el sacubitril/valsartan (Entresto®) ha demostrado ser una opción terapéutica efectiva para pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida, después de un infarto de miocardio.<sup>(21)</sup>

## Conclusiones

Los iSGLT2 son una nueva opción terapéutica prometedora para el tratamiento de la IC. Los resultados de este estudio sugirieron la inclusión de los iSGLT2 en el tratamiento de la IC en pacientes con o sin diabetes tipo 2. Se necesitan más estudios para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de los iSGLT2 en pacientes con IC.

## Conflictos de intereses:

Los autores declaran la no existencia de

conflictos de intereses relacionados con el estudio.

## Contribución de autoría:

1- Conceptualización: Riber Fabián Donoso Noroña, Nairovys Gómez Martínez, Adisnay Rodríguez Plasencia.

2- Análisis formal: Riber Fabián Donoso Noroña, Nairovys Gómez Martínez, Adisnay Rodríguez Plasencia.

3- Metodología: Riber Fabián Donoso Noroña, Nairovys Gómez Martínez, Adisnay Rodríguez Plasencia.

4- Redacción del borrador original: Riber Fabián Donoso Noroña, Nairovys Gómez Martínez, Adisnay Rodríguez Plasencia.

5- Redacción final: Riber Fabián Donoso Noroña, Nairovys Gómez Martínez, Adisnay Rodríguez Plasencia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bevaqua F. Inhibidores del cotransportador de sodio glucosa tipo 2 en la insuficiencia cardíaca. *Insuf Card* [Internet]. 2021 [ cited 24 Mar 2023 ] ; 16 (4): [aprox. 36p]. Available from: [https://www.insuficienciacardiaca.org/pdf/v16n4\\_21/v16n4a02.pdf](https://www.insuficienciacardiaca.org/pdf/v16n4_21/v16n4a02.pdf).

2. García MR. Efecto cardio metabólico de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT2). *Med Int Ex* [Internet]. 2018 [ cited 24 Mar 2023 ] ; 34 (6): [aprox. 8p]. Available from: <https://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v34n6/0186-4866-mim-34-06-924.pdf>.

3. Almero B. Diabetes e insuficiencia cardíaca. ¿Son los inhibidores del cotransportador de sodio glucosa tipo 2 el futuro del tratamiento?. *JONNPR* [Internet]. 2022 [ cited 24 Mar 2023 ] ; 7 (2): [aprox. 26p]. Available from: <https://scielo.isciii.es/pdf/jonnpr/v7n2/2529-850X-jonnpr-7-02-209.pdf>.

4. Diez M, Perna E, Fairman EB, Cursack G, Therier J, Martínez F, et al. Recomendaciones conjuntas de la Sociedad Argentina de Cardiología y la Federación Argentina de Cardiología para el manejo de la Insuficiencia Cardíaca. Uso de nuevas drogas antidiabéticas

en insuficiencia cardíaca. Rev Argent Cardiol [Internet]. 2020 [ cited 24 Mar 2023 ] ; 88 (Suppl. 7): [aprox. 5p]. Available from: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2020/09/recomendacion-sac-fac-ic.pdf>.

5. Tárraga PJ, Martínez CI, Tárraga L, López AA, Ramírez JI. Novedades de la insuficiencia cardíaca y los inhibidores del cotransportador de sodio glucosa 2. Acad Journal Health Sciences [Internet]. 2022 [ cited 24 Mar 2023 ] ; 38 (2): [aprox. 12p]. Available from: [https://ibdigital.uib.es/greenstone/sites/localsite/collect/medicinaBalear/index/assoc/AJHS\\_Medicina\\_Balear\\_2023v38n2p144.dir/AJHS\\_Medicina\\_Balear\\_2023v38n2p144.pdf](https://ibdigital.uib.es/greenstone/sites/localsite/collect/medicinaBalear/index/assoc/AJHS_Medicina_Balear_2023v38n2p144.dir/AJHS_Medicina_Balear_2023v38n2p144.pdf).

6. Santis AB. Inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2. ¿Se acercan al antidiabético ideal?. Boletín Farmacol [Internet]. 2017 [ cited 24 Mar 2023 ] ; 8 (3): [aprox. 11p]. Available from: [https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/images/2017/2017-3/2\\_inhibidores\\_del\\_cotransportador.pdf](https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/images/2017/2017-3/2_inhibidores_del_cotransportador.pdf).

7. Sierra KT. Evaluación de la efectividad y seguridad de los inhibidores del transportador de sodio glucosa 2 solo o en combinación de metformina vs metformina sola en combinación con los inhibidores de la DIPEPTIDIL-PEPTIDASA 4, en pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad cardiovascular preestablecida [Internet]. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2021. [ cited 24 Mar 2023 ] Available from: <https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/79412/TESIS.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

8. Hernández J, Domínguez YA, Moncada OM. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el tratamiento de la diabetes mellitus. Rev Cubana Endocrinol [Internet]. 2020 [ cited 24 Mar 2023 ] ; 31 (3): [aprox. 15p]. Available from: <https://revendocrinologia.sld.cu/index.php/endocrinologia/article/view/250/278>.

9. Gil FA. ¿Cómo podemos realizar la protección del paciente DM2 sobre la patología cardiovascular y la insuficiencia cardíaca?. Diabetes Práctica [Internet]. 2021 [ cited 24 Mar 2023 ] ; 14 (Suppl. 3): [aprox. 8p]. Available from: <https://www.diabetespractica.com/files/110/art3.pdf>.

10. Alarco W. Diabetes e insuficiencia cardíaca. Arch Peru Cardiol Cir Vas [Internet]. 2020 [ cited 24 Mar 2023 ] ; 1 (1): [aprox. 8p]. Available from:

<https://apcyccv.org.pe/index.php/apccc/article/view/5/3>.

11. Salazar L, Grisales JP. Evidencia molecular y clínica del beneficio cardiovascular de los inhibidores SGLT2: estado del arte. Medicina UPB [Internet]. 2022 [ cited 24 Mar 2023 ] ; 41 (2): [aprox. 11p]. Available from: <https://revistas.upb.edu.co/index.php/medicina/article/view/7884/6928>.

12. Castillo N. Mecanismos que explican los efectos cardiovasculares de los inhibidores de los SGLT2(co-transportadores de sodio glucosa tipo 2) utilizados en la diabetes tipo 2 [Internet]. San Cristobal de la Laguna: Universidad de la Laguna; 2020. [ cited 24 Mar 2023 ] Available from: <https://riull.ull.es/xmlui/handle/915/21683>.

13. Hernández J. Reacciones adversas de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 y personas con diabetes mellitus. Rev Cubana Med [Internet]. 2022 [ cited 24 Mar 2023 ] ; 61 (4): [aprox. 2p]. Available from: <https://revmedicina.sld.cu/index.php/med/article/view/2618/2361>.

14. Buitriago AF. Mecanismos de acción de los inhibidores de co-transportador de sodio y glucosa tipo 2 - SGLT2: más allá del control de la glicemia. Rev Colomb Cardiol [Internet]. 2020 [ cited 24 Mar 2023 ] ; 27 (52): [aprox. 3p]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120563319302220>.

15. Llorens P. Uso precoz de los inhibidores del co-transportador de sodio glucosa tipo 2 (iSGLT2) en pacientes con insuficiencia cardíaca atendidos en emergencias. Rev Esp Urgen Emergen [Internet]. 2023 [ cited 24 Mar 2023 ] ; 2 (1): [aprox. 5p]. Available from: <https://www.reue.org/wp-content/uploads/2023/07/164-169.pdf>.

16. Montoya ME. iSGLT-2: El nuevo pilar del tratamiento de la falla cardíaca. Arch Med [Internet]. 2023 [ cited 24 Mar 2023 ] ; 19 (1): [aprox. 5p]. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/8859059.pdf>.

17. Chamorro MA. Uso de los inhibidores del co-transportador de sodio glucosa tipo 2 para reducir complicaciones cardiológicas y renales en pacientes con diabetes tipo 2. Polo Conoc [Internet]. 2023 [ cited 24 Mar 2023 ] ; 8 (6):

[aprox. 20p]. Available from: <https://polodelconocimiento.com/ojs/index.php/es/article/view/5686/html>.

18. Manito N. Nueva guía de insuficiencia cardiaca de la HFA-ESC2021. Un enfoque práctico integral. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2021 [ cited 24 Mar 2023 ] ; 75 (7): [aprox. 4p]. Available from: <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-S0300893222000124>.

19. Gil FM, Arranbari I, Barrot J, Cebrián AM, Franch J, Gracia O, et al. Nuevo árbol de decisión para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica de la red GDPS. Diabetes Práctica [Internet]. 2023 [ cited 24 Mar 2023 ] ; 14 (2): [aprox. 37p]. Available from: <https://www.diabetespractica.com/files/111/art3>.

[pdf](#).

20. Zhang Q, Wu Y, Lu Y, Fei X. Eficacia y seguridad de la metformina y los inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa en adultos con diabetes mellitus tipo 1: una revisión sistemática y metanálisis en red. Rev Clin Esp [Internet]. 2020 [ cited 24 Mar 2023 ] ; 220 (1): [aprox. 12p]. Available from: <https://www.revclinesp.es/es-eficacia-seguridad-metformina-inhibidores-del-articulo-S0014256519302309>.

21. Belaunde A, Castillo J, Aleaga E. Readmisión precoz en pacientes con insuficiencia cardíaca. Arch Hosp Univ Gen Calixto García [Internet]. 2021 [ cited 24 Mar 2023 ] ; 9 (1): [aprox. 5p]. Available from: <https://revcalixto.sld.cu/index.php/ahcg/article/view/e598/582>.