

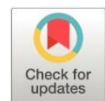


## Glifozinas en el tratamiento de la diabetes tipo 2: más allá de los beneficios en el control metabólico

*Glifozins in the treatment of type 2 diabetes: beyond the benefits in metabolic control*

- <sup>1</sup> Cristopher Aarón Giler Avila  <https://orcid.org/0000-0002-2295-9680>  
Médico Cirujano, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Manabí  
[Cgiler2488@utm.edu.ec](mailto:Cgiler2488@utm.edu.ec)
- <sup>2</sup> Eduardo Josué Milian Hernández  <https://orcid.org/0000-0001-6157-9202>  
Doctor en medicina, Especialista en Medicina Intensiva e Internista, Docente a Tiempo Completo, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Manabí.  
[Eduardo.milian@utm.edu.ec](mailto:Eduardo.milian@utm.edu.ec)



### Artículo de Investigación Científica y Tecnológica

Enviado: 11/08/2022

Revisado: 13/09/2022

Aceptado: 17/10/2022

Publicado: 05/01/2023

DOI: <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v6i1.2444>

Cítese:

Giler Avila, C. A., & Milian Hernández, E. J. (2023). Glifozinas en el tratamiento de la diabetes tipo 2: más allá de los beneficios en el control metabólico. *Anatomía Digital*, 6(1), 49-64. <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v6i1.2444>



**ANATOMÍA DIGITAL**, es una Revista Electrónica, Trimestral, que se publicará en soporte electrónico tiene como misión contribuir a la formación de profesionales competentes con visión humanística y crítica que sean capaces de exponer sus resultados investigativos y científicos en la misma medida que se promueva mediante su intervención cambios positivos en la sociedad. <https://anatomiadigital.org>  
La revista es editada por la Editorial Ciencia Digital (Editorial de prestigio registrada en la Cámara Ecuatoriana de Libro con No de Afiliación 663) [www.celibro.org.ec](http://www.celibro.org.ec)

Esta revista está protegida bajo una licencia Creative Commons Attribution Non Commercial No Derivatives 4.0 International. Copia de la licencia: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

**Palabras claves:**

Gliflozinas,  
Diabetes Mellitus  
tipo 2,  
Cardiometabolic  
Risk

**Keywords:**

Gliflozins, Type 2  
Diabetes Mellitus,  
Cardiometabolic  
Risk

**Resumen**

**Introducción:** Las gliflozinas, son un grupo de fármacos fueron en un inicio desarrollados para el manejo de la diabetes mellitus por sus funciones hipoglucemiantes. Sin embargo, investigaciones recientes reportan beneficios frente a comorbilidades cardiovasculares. **Objetivo:** Describir la utilidad de las gliflozinas en el tratamiento de la Diabetes tipo 2, no solo por sus beneficios en el control metabólico, si no por los alcances terapéuticos en la reducción del riesgo cardiorenal. **Metodología:** Se realizó una búsqueda en idioma español e inglés en distintas bases de datos como, Pubmed, ScienceDirect, Redalyc, y SciELO, con los descriptores Gliflozinas, Diabetes Mellitus tipo 2 y Cardiometabolic Risk usando el booleano AND y OR encontrando 78 publicaciones y seleccionando 15. **Resultados:** Se observaron beneficios más allá de reducir los valores de la glicemia con importante efecto cardionefroprotector en la aterosclerosis, insuficiencia cardiaca, mortalidad cardiovascular y progresión a enfermedad renal. **Conclusiones:** La identificación de estos beneficios en los pacientes y su consecuente impacto en la mejora de la condición de vida y disminución del riesgo cardiovascular, son lo suficientemente valiosos como para ser considerados como parte de las opciones terapéuticas a brindar por parte de los servicios de salud públicos y privados

**Abstract**

**Introduction:** Gliflozins are a group of drugs that were initially developed for the management of diabetes mellitus due to their hypoglycemic functions. However, recent research reports benefits against cardiovascular comorbidities. **Objective:** To describe the usefulness of glyphozins in the treatment of Type 2 Diabetes, not only for its benefits in metabolic control, but also for its therapeutic scope in reducing cardiorenal risk. **Methodology:** A search was carried out in Spanish and English in different databases such as Pubmed, ScienceDirect, Redalyc, and SciELO, with the descriptors Gliflozins, Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiometabolic Risk using the Boolean AND and OR, finding 78 publications and selecting 15. **Results:** Benefits were observed beyond reducing glycemia values with an important cardioneuroprotective effect on atherosclerosis, heart

---

failure, cardiovascular mortality and progression to kidney disease. **Conclusions:** The identification of these benefits in patients and their consequent impact on improving living conditions and reducing cardiovascular risk are valuable enough to be considered as part of the therapies to be provided by health services public and private

---

### Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es un trastorno metabólico crónico con altas tasas de prevalencia a nivel mundial que se caracteriza principalmente por la hiperglucemia (concentraciones de glucosa elevadas en la sangre), afecta también al metabolismo de otros macronutrientes como los lípidos y las proteínas.

Las enfermedades crónicas no transmisibles como la diabetes mellitus, la insuficiencia cardíaca (IC) y la enfermedad renal crónica (ERC), presentan una alta prevalencia en la población. De tal manera estas patologías se las considera dentro de un “círculo vicioso”, debido a que comparten mecanismos fisiopatológicos, mismos que condicionan a su coexistencia en un mismo organismo, aumentando de manera significativa el riesgo de presentar eventos cardiovasculares.

Las gliflozinas, son un grupo de fármacos que fueron en un inicio desarrollados para el manejo de la diabetes mellitus por sus funciones hipoglucemiantes. Sin embargo, a luz de las investigaciones y ensayos recientes, están revolucionando en el abordaje de la enfermedad cardiovascular en los pacientes diabéticos.

Los primeros estudios con estos fármacos en pacientes con DM2 se realizaron entre los años 2015 y 2019. El ensayo clínico EMPA-REG OUTCOME (1), con la empagliflozina evidencia por primera vez un fármaco considerado en primera instancia como antidiabético, reduce la mortalidad cardiovascular y disminuye las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Otros ensayos con el mismo grupo farmacológico son, CANVAS (2), con canagliflozina y DECLARE (3), con dapagliflozina, corroboran la existencia de los beneficios CV asociados a la inhibición del receptor SGLT2. El metaanálisis de Clare Arnett sustenta estos resultados, debido a que los pacientes en estudio mostraron disminución de las hospitalizaciones por IC y de la mortalidad global (4),

El objetivo de la siguiente revisión narrativa es describir la utilidad de las gliflozinas en el tratamiento de la Diabetes tipo 2, no solo por sus beneficios en el control metabólico, si no por los alcances terapéuticos en la reducción del riesgo cardiorrenal, a través de la búsqueda y análisis de la literatura científica existente en artículos científicos.

## Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa que tomó como referencia artículos originales, reportes de caso y revisiones bibliográficas publicadas en Pubmed, ScienceDirect, Redalyc, y SciELO, empleando los descriptores y términos: “Gliflozinas”, “Diabetes Mellitus tipo 2”, “control metabólico” y “*Cardiometabolic Risk*”. La selección se realizó según los criterios de inclusión: tiempo de publicación menor a 5 años, idioma inglés y/o español y encontrarse disponible de forma libre.

### *Diabetes mellitus y enfermedades crónicas no transmisibles*

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es un trastorno metabólico crónico con altas tasas de prevalencia a nivel mundial que se caracteriza principalmente por la hiperglucemia (concentraciones de glucosa elevadas en la sangre), afecta también al metabolismo de otros macronutrientes como los lípidos y las proteínas. Se encuentra asociada a una alta morbimortalidad por el aumento de riesgo de complicaciones micro y macro-vasculares como parte de su fisiopatología. Anteriormente conocida como “diabetes no insulino dependiente” o “diabetes del adulto”, representa del 90 al 95% de todas las diabetes. Esta forma abarca a las personas que tienen deficiencia de insulina relativa (en lugar de absoluta) y tienen resistencia a la insulina periférica (5).

A través de los años, dentro de lo que respecta al estudio de la patología, se busca relacionarla con factores de riesgo para el desarrollo de esta, siendo los de mayor relevancia los antecedentes heredofamiliares, la raza, estilo de vida y se suma la presencia de comorbilidades como cardiopatías.

No obstante, se ha descrito en varias bibliografías al exceso de peso y al sedentarismo como principales factores. El control metabólico, es la meta principal del tratamiento para la diabetes mellitus; alcanzando a prevenir las complicaciones además de mejorar la calidad de vida de quienes la padecen.

Las enfermedades crónicas no transmisibles como la misma diabetes mellitus, la insuficiencia cardíaca (IC) y la enfermedad renal crónica (ERC), presentan una alta prevalencia mundial. Estas patologías se las considera dentro de un “círculo vicioso”, debido a que comparten mecanismos fisiopatológicos, mismos que condicionan a su coexistencia en un mismo organismo, aumentando de manera significativa el riesgo de presentar eventos cardiovasculares. Los estudios expresan que la DM2 y la HTA son los principales factores de riesgo para desarrollar enfermedad renal crónica (ERC) y también predisponen al desarrollo de IC (6). Concretamente, en torno al 40% de los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen DMT2 (7).

Hasta la actualidad, las estrategias para reducir la morbimortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos se han centrado en el control estricto de la glicemia y los factores de

riesgo asociados en especial la hipertensión arterial y la dislipidemia. Los agentes hipoglucemiantes orales clásicos y la terapia con insulina controlan la hiperglucemia de manera constante y efectiva, reduciendo las complicaciones microcirculatorias crónicas (retinopatía, nefropatía y neuropatía) en aproximadamente el 25%. Sin embargo, los estudios muestran que no reducen significativamente las complicaciones macro circulatorias crónicas como la enfermedad cardiovascular e insuficiencia cardiaca.

Teniendo en consideración el contexto del tratamiento de la Diabetes Mellitus, de manera reciente, se ha agregado al abanico terapéutico de esta patología, las gliflozinas; un grupo de fármacos que beneficia al control metabólico de dicha patología, mientras brinda beneficios frente el riesgo cardiovascular y renal de manera significativa.

### *Gliflozinas*

Este grupo de fármacos fueron en un inicio desarrollados para el manejo de la diabetes mellitus por sus funciones hipoglucemiantes. Sin embargo, a luz de las investigaciones y ensayos recientes, están revolucionando en el abordaje de la enfermedad cardiovascular en los pacientes diabéticos.

Se ha demostrado a través del tiempo, la reducción de eventos cardiovasculares además de la reducción de mortalidad por los mismos; así mismo disminución de hospitalización por insuficiencia cardiaca y progresión a enfermedad renal (8). Es así como en 2015 con el ensayo clínico de EMPA-REG OUTCOME, evidenciamos que la empagliflozina ofrece estos beneficios cardiovasculares aun siendo considerado como un “antidiabético”. Posteriormente, otros estudios como el CANVAS con canagliflozina o el DECLARE-TIMI-58 con dapagliflozina, corroborarían estos beneficios, asociados con la inhibición de los receptores SGLT2.

Los riñones son órganos que deben mantener el cuerpo humano en estado de homeostasis, por tanto, dentro de sus funciones se encuentra la regulación del volumen líquido corporal y eliminar los productos de degradación del metabolismo. Para cumplir con esta tarea deben llevar a cabo 3 procesos: filtración de la sangre que se da en el glomérulo, la reabsorción y la secreción que ocurre en el sistema tubular. En otras palabras, la sangre llega al glomérulo donde se da la filtración y se produce un ultrafiltrado de plasma que posteriormente se traslada al sistema tubular donde se absorben las sustancias que el cuerpo requiere y posteriormente las sustancias que no son necesarias se eliminan mediante el proceso de secreción (9). Para este análisis, es preciso hacer énfasis en la reabsorción de glucosa a nivel renal.

### *Receptores SGLT*

La glucosa, ingresa a las células a través de su unión a dos tipos de receptores de membrana: los receptores GLUT (transportadores de glucosa) y los SGLT (transportadores de sodio-glucosa).

Los SGLT son cotransportadores de sodio y glucosa, estos se subdividen en distintas isoformas; las de importancia en este aspecto son: SGLT1 y SGLT2. El subtipo 1, está presente en el intestino y en el riñón a nivel del segmento S3 del túbulo contorneado proximal (TCP), donde se reabsorbe el 10% de la glucosa filtrada. Tiene gran afinidad por la glucosa, pero menos capacidad de transporte (1:1 con el Na). El SGLT2 está presente en riñón a nivel del segmento S1 y S2 del TCP, reabsorbe el 90% de la glucosa filtrada y tiene menos afinidad por la misma, pero mayor capacidad de transporte (2Glucosa:1Na) (6).

A estos cotransportadores se los menciona como “secundariamente activos”, es decir, que no consumen energía al realizar sus funciones, debido a que el transporte de moléculas se efectúa por diferencia de concentración, necesitando previamente la acción de la bomba de sodio/potasio, misma que consume ATP.

Por lo consecuente, estos fármacos que son inhibidores selectivos de estos cotransportadores, mismos que se encuentran la mayoría en el túbulo contorneado proximal de los riñones, disminuirá la reabsorción de la glucosa, disminuirá el umbral renal para la glucosa además que aumenta su excreción urinaria al causar diuresis osmótica eliminando agua junto a glucosa y sodio, es decir, que el efecto hipoglucemiante puede considerarse sistémico no dependiente de la insulina, por tanto, no afecta su sensibilidad ni secreción; este mecanismo también brinda seguridad debido a que reduce el riesgo de hipoglucemia y de interacciones farmacológicas con la polifarmacia muy frecuente en la población diabética.

En concreto, la glucosa filtrada a nivel renal es absorbida en el Túbulo contorneado proximal a través de los SGLT2 (cotrasportadoresNa/Glucosa). Su neutralización por parte de los inhibidores de los SGLT2 es lo que causa la excreción de glucosa y sodio

Las gliflozinas aprobadas por la FDA y la EMA, se encuentran indicadas en el tratamiento de la DM 2 en adultos en las siguientes situaciones: en monoterapia cuando la metformina no es bien tolerada o está contraindicada o, en combinación con otros antidiabéticos cuando no se logra un control metabólico adecuado. La indicación de estos fármacos en la actualidad no está recomendado ni autorizado en los casos de Diabetes Mellitus tipo 1



### *Mecanismo de acción de los iSGLT2*

El mecanismo básico de los componentes de estos fármacos va dirigido como terapia hipoglucemiante, pero los resultados obtenidos en los estudios establecen beneficios aun sin padecer de diabetes, logrando mantener un filtrado glomerular reducido, disminuyendo la reabsorción de la glucosa.

La reducción de los eventos cardiovasculares se observa de manera temprana, a diferencia de la reducción de la hemoglobina glicosilada que se manifiesta aproximadamente entre los cinco y diez meses después de la instauración del tratamiento. De manera práctica, se explican los distintos mecanismos de acción que se describen a continuación: efecto diurético, efecto sobre el intercambiador na/h, efectos metabólicos y efectos antiinflamatorios.

### *Efecto diurético*

Entre las hipótesis, esta es la de menor causa de discusión, ya que se sustenta en el descenso de la presión arterial junto con las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca que son reflejadas en los estudios ya realizados.

Además, es capaz de explicar el beneficio de estos fármacos de manera precoz, aunque en comparación con otros tipos de fármacos como los diuréticos de asa, se evidencian algunas diferencias importantes. El edema que presentan los pacientes con insuficiencia cardiaca puede ser intravascular o intersticial, siendo el primero el de más fácil manejo. Entonces, los iSGLT2, al causar glucosuria, producen una diuresis de carácter osmótica, lo que lleva a disminuir el volumen plasmático, sin afectar o disminuir la osmolaridad plasmática.

Esto genera 2 efectos importantes, el primero es que el edema intersticial se filtra hacia el espacio intravascular por el efecto de gradiente de osmolaridad, pero, al no existir una depleción importante del espacio intravascular, no se va a estimular ni a activar el sistema renina angiotensina aldosterona. En segunda instancia, al aumentar la llegada del sodio y de volumen a la mácula densa, se estimula el *feedback* del túbulo glomerular, lo que provoca una vasoconstricción de la arteriola aferente, con la consiguiente disminución del hiperfiltrado glomerular y de la hipertensión glomerular. Esto sería lo que explica la disminución del daño renal, que a su vez se refleja como un descenso de la albuminuria.

### *Intercambiador de sodio/hidrógeno*

Este planteamiento se mantiene como una hipótesis, ya que no está firmemente demostrado que los inhibidores de los SGLT2 inhiban a este intercambiador. Este se postuló debido a la igualdad morfológica de este intercambiador con el del contrantransportador Sodio/Glucosa.

Este tipo de intercambiadores cuenta con 9 isoformas distintas. El de tipo NHE1 que se encuentra en los vasos sanguíneos y a nivel cardiaco, responsable de mantener el pH miocárdico además de impedir la lesión isquémica por reperfusión (10). Cuando existe isquemia cardiaca como en la IC sin importar cual se la causa, hay un descenso marcado del pH y una estimulación del NHE1, lo que genera un aumento del sodio intracelular que es posteriormente intercambiado por el calcio, lo que genera fibrosis e hipertrofia a expensas de la calcineurina.

#### *Efectos metabólicos*

Los inhibidores de SGLT2 al provocar glucosuria y causar una disminución de la insulina plasmática, estimulan la gluconeogénesis además de la cetogénesis a nivel hepático, mientras a su vez disminuyen la aclaración de las cetonas por el riñón, lo que genera un mecanismo de obtención de energía más efectivo para el riñón y el miocardio.

En contraste, la glucosuria causada por los iSGLT2 causa una importante pérdida de calorías lo que simula un ayuno prolongado, estimulando el cambio de las fuentes de energía, tomando como referente a las cetonas, que como se conoce, es la más eficiente. Este descenso brusco de la glicemia disminuye a su vez a la secreción de la insulina mejorando a su paso la función de las células beta pancreáticas; aumentando el glucagón plasmático con aumento de lipólisis y disminuyendo la lipotoxicidad.

#### *Efectos antiinflamatorios*

Para conocer los beneficios antiinflamatorios de estos fármacos, es necesario abordar acerca de las funciones y programas celulares, tales que son el crecimiento, la reproducción y el mantenimiento.

En situaciones donde el organismo se torna como un ambiente favorable, es donde se estimula tanto el crecimiento como la reproducción; caso contrario, en ambientes hostiles, se activan mecanismos de sobrevida o de mantenimiento. Ejemplos claros de ambiente hostil, son el estrés, enfermedades como la diabetes con su hiperglicemia, y la insuficiencia cardiaca que estimulan incluso mecanismos celulares alternativos como el de defensa.

El mecanismo de defensa es caracterizado por un estímulo al sistema inmune y al metabolismo anabólico con aumento de sustancias proinflamatorias. Se conoce que, en condiciones como la IC, la diabetes mellitus y la enfermedad renal, el estado inflamatorio forma parte de su fisiopatología y la mayor parte de este, está medido por la estimulación de la vía de la enzima mtOR y la de Akt.

Por el contrario, el sistema de latencia se caracteriza por la conservación energética y su capacidad de resistencia al estrés. Se encuentra mediado por 2 enzimas: la AMPK y la



SIRT1. Ambas, inhiben la gluconeogénesis y la lipogénesis ya que disminuyen el anabolismo y promueven a su vez la oxidación de ácidos grasos y la cetonemia.

Dentro de sus otras funciones, estas enzimas también promueven la autofagia lo que genera ATP y controla la regulación del medio interno celular. La diabetes mellitus tiene la particularidad que inhibe a estas dos enzimas lo que genera miocitos disfuncionantes y promueve entonces la inflamación miocárdica.

Los iSGLT2 estimulan la producción de SIRT1 y AMPK a la vez que disminuyen la de mTOR y Akt. Esto lleva a una disminución del estrés oxidativo, mejoría de la función mitocondrial, disminución de la inflamación, disminución del daño sobre la microvasculatura coronaria, mejoría de la función contráctil y disminución de la cardio y de la nefropatía (6).

La hiperuricemia es un elemento relevante en pacientes con enfermedad renal, por tanto, un aspecto adicional y de gran relevancia de estos fármacos, es que también abarca un beneficio en pacientes con ERC, ya que se encuentra asociado a la disminución de la uricemia. Como se explicó con anterioridad, la glucosa entra a la célula a través de los SGLT y de los GLUT. Estos últimos, tienen la característica de también reabsorber los uratos, por esta razón, al inhibir se inhibidos los SGLT2 por las gliflozinas, la glucosa compete por los GLUT, lo que se transmite como una disminución de la reabsorción de estos.

#### *Estudios de seguridad cardiovascular con iSGLT2*

El EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes) (1), fue el primer estudio que se encargó de evaluar la seguridad y efectividad de los ISGTL2. Pacientes con diabetes DMT2 y enfermedades CV como infarto de miocardio, angina estable, accidente cerebrovascular, entre otras, fueron escogidos aleatoriamente para recibir empagliflozina añadida a su tratamiento antidiabético de base con seguimiento de 3 años.

Los resultados más relevantes fueron disminución de muerte cardiovascular en un 38% y reducción de hospitalización por insuficiencia cardíaca en un 35%. No se reportó efecto alguno sobre la incidencia de eventos aterotrombóticos. En cuanto a efectos adversos, se mencionó un aumento de infecciones genitales que se relaciona posiblemente con la glucosuria. El metaanálisis de Clare Arnett sustenta estos resultados, pues los pacientes analizados mostraron disminución de las hospitalizaciones por IC y de la mortalidad global (4).

El programa CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) (2), reúne información de dos ensayos previos del mismo estudio, en los que se indicó el tratamiento de canagliflozina en pacientes diabéticos con alto riesgo cardiovascular. Los objetivos

frente al infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular marcaron una tendencia favorable, pese a no alcanzar significancia estadística por separado. Además, como beneficio secundario se redujo la rehospitalización por insuficiencia cardíaca o desarrollo de insuficiencia renal con necesidad de diálisis o muerte por causa renal. En este caso, la frecuencia de infecciones genitales tuvo mayor frecuencia en el sexo masculino.

El estudio DECLARE (Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes) (3), evaluó pacientes tratados con dapagliflozina. Este incluyó a pacientes con DM2 con factores de riesgo CV y enfermedad cardiovascular previamente establecida. Obtuvo resultados de reducción de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca debido principalmente a la reducción de ingresos por insuficiencia cardíaca. Las infecciones genitales fueron parte de sus efectos adversos, aunque con poca frecuencia. Reporta también aumento significativo de cetoacidosis diabética. Dapagliflozina demostró además recientemente un beneficio robusto en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida, independientemente de la presencia o no de diabetes (11 - 12).

## Resultados

### *Efectos a nivel cardiovascular*

Este grupo de fármacos además comparten características de ser selectivos, potentes y reversibles. A continuación, los beneficios cardiovasculares.

*Presión arterial y vasos sanguíneos:* Se registran reducciones importantes en la presión arterial, con preponderancia de la presión sistólica. Esto como consecuencia de la diuresis osmótica que induce la glucosuria, de modo que causa una depleción del volumen extravascular y de la nutrireis. Los iSGLT2 también contribuyen en la mejoría de la morfología vascular ya que modula componentes de tejido conectivo que intervienen en el desarrollo de rigidez arterial (13 - 14).

*Peso corporal:* Estos fármacos reportan contribución en la pérdida de peso, correspondiente a grasa visceral, atribuyéndolo a la diuresis, disminución del volumen intravascular y la glucosuria que a largo plazo induce una pérdida calórica. Este efecto resulta muy beneficioso puesto que la obesidad está íntimamente ligada con los eventos cardiovasculares en la diabetes mellitus tipo 2 (13).

*Perfil lipídico:* Los ISGLT2 tienden a aumentar de manera discreta los valores de colesterol total generando un descenso sobre los triglicéridos. Aunque, no se ha comprobado totalmente el beneficio cardiovascular debido a que los rangos son limitados (13). Entre otros mecanismos de acción adicionales, se incluyen la disminución de

adiposidad, del peso, aumento de la lipogénesis o la reducción específica del tejido adiposo epicárdico (15).

#### *Efectos a nivel renal*

El mismo metaanálisis que se mencionó anteriormente (3), que reunía información de distintos ensayos clínicos, reportó un descenso de hasta 45% del deterioro de la función renal, enfermedad renal terminal y muerte por causa renal. Sin embargo, los objetivos principales de estos ensayos clínicos no eran renales precisamente, ya que incluyeron en sus estudios pocos pacientes con enfermedad renal avanzada.

El primer ensayo clínico con los ISGLT2 que tenía como objetivo primario el estudio cardio-renal, fue el CREDENCE (Canafloglozin and Renal Events in Diabetes With Established Nephropathy Clinical Evaluation) (16), este que incluyó a pacientes con DM2 y con enfermedad renal crónica con albuminuria, mismos designados a recibir tratamiento con canalgiflozina. Su objetivo primario se basó en enfermedad renal crónica en etapa terminal (con diálisis o requerimiento de trasplante), elevación duplicada de creatinina sérica, muerte de causa cardiovascular y renal.

Los resultados obtenidos fueron una disminución del 34% en el compuesto de enfermedad renal crónica terminal, reducción de valores de creatinina y muerte y causa renal. Añadido a esto, se obtuvo un riesgo menor de muerte CV, IAM e ICTUS, reducción de hospitalización por insuficiencia cardíaca. Los efectos adversos no tuvieron una tasa de importancia, de relevancia fueron infecciones micóticas en pacientes de sexo masculino.

Así mismo como se explica a nivel cardiovascular, el beneficio a nivel renal parece responder no sólo a la simple optimización del control glucémico. El *feedback* tubuloglomerular, la reducción de la presión arterial, la reducción de la isquemia renal, y el efecto antiinflamatorio y antifibrótico podrían desempeñar un papel fundamental en el beneficio observado con los iSGLT02 (17).

La reducción de la hiperfiltración y de la hipertensión intraglomerular, fenómenos que se asocian a la diabetes, enfermedad renal crónica y muy probablemente a insuficiencia cardíaca, es el mecanismo de acción que explica los beneficios.

#### *Indicaciones de uso actuales para los isglt2*

**Insuficiencia cardíaca:** A partir de la publicación de los estudios Dapa-HF y Emperor Reduced, la evidencia acerca del beneficio de estos fármacos en los pacientes con IC y FEVI reducida, independientemente de la presencia de DM2, es clara. Si bien es posible discutir la oportunidad de incluirlos en el esquema terapéutico de los cuatro “pilares” que han demostrado mejorar la morbimortalidad en los pacientes con IC y FEVI reducida, no quedan dudas sobre el beneficio de administrarlos (18).

*Diabetes mellitus 2:* De manera reciente, existe una publicación por parte de la de Asociación Americana de Diabetes (ADA) y de la Sociedad Europea de Cardiología donde se establece que en los pacientes diabéticos con ECV o con alto riesgo deben recibir iSGLT2 (19).

*Enfermedad renal crónica:* La evidencia en cuanto a los beneficios los pacientes con enfermedad renal son categórica en todos los trabajos en general, aunque esta sigue en crecimiento. Algunos estudios que incluyen pacientes con ERC avanzada son fiel evidencia de los beneficios del uso de estos medicamentos, como el CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) que demuestra claramente que la canagliflozina previene la insuficiencia renal y los eventos cardiovasculares (20).

### Conclusiones

- El abordaje de la diabetes mellitus tipo 2 en la actualidad se realiza de manera integral puesto que padecer de la patología, incrementa el riesgo cardiovascular, mismo que es de gran importancia cubrir como meta del tratamiento.
- Los inhibidores de los cotransportadores de Sodio-Glucosa tipo 2 brindan una novedosa alternativa para el abordaje de la enfermedad debido a que a que los beneficios son demostrables en pacientes diabéticos; mientras que las evidencias en pacientes no diabéticos cada vez son mayores.
- La identificación los beneficios y su consecuente impacto en la mejora de la condición de vida de los pacientes disminuyendo el riesgo cardiovascular son lo suficientemente valiosos para ser considerados como parte de las opciones terapéuticas a brindar por parte de los servicios de salud públicos y privado.

### Referencias Bibliográficas

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 26 de November de 2015;373(22):2117-28. Available from: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1504720?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1504720?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov)
2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 17 de Agosto de 2017;377(7):644-57. Available From: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1611925?url\\_ver=Z39.88-](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1611925?url_ver=Z39.88-)

- 2003&rfr\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\_dat=cr\_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov  
v
3. 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*. 24 de enero de 2019;380(4):347-57. Available From: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1812389?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1812389?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
  4. Arnott C, Li Q, Kang A, Neuen BL, Bompont S, Lam CSP, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*. 4 de febrero de 2020;9(3): e014908. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7033896/>
  5. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 16 de December de 2021;45(Supplement\_1): S17-38. Available from: [https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement\\_1/S17/138925/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes](https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S17/138925/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes)
  6. González V, González V. Gliflozinas: más que antidiabéticos orales. Una breve revisión de la literatura. *Revista Uruguaya de Cardiología [Internet]*. agosto de 2021 ;36(2). Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1688-04202021000201401&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1688-04202021000201401&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
  7. Dauriz M, Targher G, Laroche C, Temporelli PL, Ferrari R, Anker S, et al. Association Between Diabetes and 1-Year Adverse Clinical Outcomes in a Multinational Cohort of Ambulatory Patients with Chronic Heart Failure: Results From the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Diabetes Care*. 2 de March de 2017;40(5):671-8. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/40/5/671/36835/Association-Between-Diabetes-and-1-Year-Adverse>
  8. Bethel MA, Patel RA, Merrill P, Lokhnygina Y, Buse JB, Mentz RJ, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 1 de February de 2018;6(2):105-13. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(17\)30412-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(17)30412-6/fulltext)



9. Núñez IMA, Elizondo DSP, Zúñiga AGR. Inhibidores del cotransportador de sodio - glucosa tipo 2. *Revista Médica Sinergia*. 1 de junio de 2021;6(6): e678-e678. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/678/1229>
10. McCullough PA, Kluger AY, Tecson KM, Barbin CM, Lee AY, Lerma EV, et al. Inhibition of the Sodium-Proton Antiporter (Exchanger) is a Plausible Mechanism of Potential Benefit and Harm for Drugs Designed to Block Sodium Glucose Co-transporter 2. *Rev Cardiovasc Med*. 30 de June de 2018;19(2):51-63. Available from: <https://www.imrpress.com/journal/RCM/19/2/10.31083/j.rcm.2018.02.021>
11. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction | NEJM [Internet]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1911303>
12. Ott C, Jumar A, Striepe K, Friedrich S, Karg MV, Bramlage P, et al. A randomised study of the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation. *Cardiovascular Diabetology*. 23 de February de 2017;16(1):26. <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-017-0510-1>
13. Vargas Delgado AP, Requena Ibañez JA, Santos-Gallego CG, Badimon JJ. ¿Son los inhibidores del receptor SGLT2 fármacos antidiabéticos o cardiovasculares? *Clin Investig Arterioscler*. 1 de enero de 2021;33(1): 33-40. DOI: [10.1016/j.arteri.2020.08.001](https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.08.001)
14. 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. *The Lancet*. 5 de January 2019;393(10166):31-9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109719385134?via%3Dihub>
15. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, Kishi S, Fuse K, Fujita S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovascular Diabetology*. 4 de enero de 2018;17(1):6. Available from <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-017-0658-8>
16. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 13 de junio de 2019;380(24):2295-306. DOI: [10.1056/NEJMoa1811744](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744)



17. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology*. 4 de febrero de 2020;75(4):422-34.
18. Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2019;21(6):1291-8. Available from: <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.13670>
19. 2020 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients with Type 2 Diabetes - PMC [Internet]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7545583/>
20. Neuen BL, Jardine MJ, Perkovic V. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition: which patient with chronic kidney disease should be treated in the future? *Nephrol Dial Transplant*. 1 de enero de 2020;35(Suppl 1): i48-55. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6993192/>

El artículo que se publica es de exclusiva responsabilidad de los autores y no necesariamente reflejan el pensamiento de la **Revista Anatomía Digital**.



El artículo queda en propiedad de la revista y, por tanto, su publicación parcial y/o total en otro medio tiene que ser autorizado por el director de la **Revista Anatomía Digital**.



#### Indexaciones

