



Uso de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 para reducir complicaciones cardiológicas y renales en pacientes con diabetes tipo 2

Use of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors to reduce cardiac and renal complications in patients with type 2 diabetes

Uso de inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 para reduzir complicações cardíacas e renais em pacientes com diabetes tipo 2

Martin Alexander Chamorro Romero ^I
machamorr92@est.ucacue.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-9193-7506>

Andrea Catalina Ochoa Bravo ^{II}
aocoab@ucacue.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-3890-5097>

Correspondencia: machamorr92@est.ucacue.edu.ec

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 23 de abril de 2023 * **Aceptado:** 12 de mayo de 2023 * **Publicado:** 05 de junio de 2023

- I. Estudiante de Medicina en la Unidad Académica de Salud y Bienestar de la Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.
- II. Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Cuenca, Ecuador. Especialista en Medicina Interna por la Universidad de Cuenca, Ecuador. Docente de la cátedra de Semiología digestiva, neuro, genitourinaria y de la cátedra de Medicina Interna en la Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

Resumen

Una de las enfermedades más comunes en el mundo es la diabetes, específicamente la de tipo 2, la esta se produce fundamentalmente por la resistencia insulínica e hiperglucemia. Recientemente la inefectividad de la monoterapia con metformina en ciertos pacientes, resulta en la aparición de complicaciones, principalmente las de tipo cardiológico y renal, por lo que, se ha visto necesario implementar nuevas clases de antidiabéticos para lograr un manejo correcto en este tipo de pacientes. Investigaciones recientes han encontrado que el uso de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en personas que padecen diabetes tipo 2 y con riesgo de complicaciones cardíacas o renales son favorables, ya que se ha visto que estos medicamentos reducen la posibilidad de sufrir eventos cardíacos, principalmente insuficiencia cardíaca, además, de impedir la progresión o desarrollo de enfermedad renal en etapa crónica o terminal, todo esto debido a sus propiedades hipoglucemiantes, antiinflamatorias y metabólicas, que evitan la hiperfiltración a nivel glomerular y reducen los niveles de tensión arterial, logrando efectos positivos en la función cardiaca y renal de pacientes que padecen diabetes tipo 2.

Palabras Clave: Cardiopatías; Enfermedades Renales; Diabetes Mellitus tipo 2; Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2; Hipoglucemiantes.

Abstract

One of the most common diseases in the world is diabetes, specifically type 2, which is mainly caused by insulin resistance and hyperglycemia. Recently, the ineffectiveness of metformin monotherapy in certain patients results in the appearance of complications, mainly those of a cardiological and renal type, therefore, it has been seen necessary to implement new classes of antidiabetics to achieve correct management in this type of patients. . Recent research has found that the use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in people with type 2 diabetes and at risk of heart or kidney complications is favorable, as these drugs have been shown to reduce the chance of heart events , mainly heart failure, in addition to preventing the progression or development of chronic or end-stage renal disease, all this due to its hypoglycemic, anti-inflammatory and metabolic properties, which prevent hyperfiltration at the glomerular level and reduce blood pressure levels, achieving positive effects on heart and kidney function in patients suffering from type 2 diabetes.

Keywords: heart disease; Kidney Diseases; Diabetes mellitus type 2; Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; Hypoglycemic.

Resumo

Uma das doenças mais comuns no mundo é o diabetes, especificamente o tipo 2, que é causado principalmente pela resistência à insulina e hiperglicemia. Recentemente, a ineficácia da monoterapia com metformina em determinados pacientes resulta no aparecimento de complicações, principalmente de tipo cardiológico e renal, pelo que se viu necessário implementar novas classes de antidiabéticos para conseguir uma gestão correta neste tipo de doentes. Pesquisas recentes descobriram que o uso de inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 em pessoas com diabetes tipo 2 e com risco de complicações cardíacas ou renais é favorável, pois esses medicamentos demonstraram reduzir a chance de eventos cardíacos, principalmente insuficiência cardíaca, em além de prevenir a progressão ou desenvolvimento de doença renal crônica ou terminal, tudo isso devido às suas propriedades hipoglicemiantes, anti-inflamatórias e metabólicas, que impedem a hiperfiltração a nível glomerular e reduzem os níveis pressóricos, alcançando efeitos positivos no coração e nos rins função em pacientes que sofrem de diabetes tipo 2.

Palavras-chave: doença cardíaca; Doenças Renais; Diabetes mellitus tipo 2; Inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2; Hipoglicemiante.

Introducción

Una de las principales problemáticas de los sistemas sanitarios a nivel mundial es la diabetes mellitus (DM), afectando aproximadamente a “422 millones de personas en todo el mundo”, siendo la diabetes de tipo 2 (DM2) la más común, ya que representa el 90%-95% (1) de la enfermedad y se prevé que para el año 2045, su incidencia sea de aproximadamente 629 millones de personas afectadas con esta enfermedad (1,2). Es importante destacar que, pacientes con DM2, presentan el doble de riesgo de sufrir eventos cardiológicos, como enfermedad coronaria, y alteraciones renales, en donde cerca del 10% (2) de mortalidad en pacientes con DM2 es atribuible a la enfermedad renal (2,3).

Se ha asociado a diferentes causas fisiopatológicas para el desarrollo de complicaciones de la DM2, viéndose mayormente relacionada a la obesidad, niveles altos de hemoglobina glicosilada o glicada (HbA1c), incremento en la tensión arterial y la generación de placas de ateroma (por un incremento de colesterol LDL), que aumentan el riesgo cardiovascular y renal en estos pacientes (4,5). A nivel renal, los pacientes con un mal control de la glicemia pueden desarrollar una nefropatía diabética, lo cual es clave para desarrollar enfermedad renal crónica (ERC), siendo el principal motivo de progresión hacia una enfermedad renal terminal (6).

Los medicamentos antidiabéticos comúnmente comercializados, en muchos casos, no logran establecer un control glucémico correcto de la enfermedad, incluso su uso es limitado, por lo que, es fundamental encontrar nuevas fronteras terapéuticas que permitan sobrellevar esta patología de una manera más efectiva, siendo los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2), una familia de medicamentos terapéuticos importantes en el manejo de DM2, ya que su mecanismo es inhibir la reabsorción de glucosa en el riñón, disminuyen el riesgo de complicaciones y logran un mejor control de la enfermedad (7,8). Por ende, el objetivo de la presente revisión es describir el uso de los inhibidores del SGLT2 y su asociación en la disminución de complicaciones cardiológicas y renales en pacientes con DM2.

Cotransportadores de sodio-glucosa

Para reabsorber la glucosa del filtrado, el riñón necesita principalmente dos proteínas de transporte acopladas en la membrana y corresponden a los cotransportadores sodio-glucosa (SGLT), junto a los transportadores de glucosa (GLUT), los SGLT transportan la glucosa en contra el gradiente de concentración mediante transporte activo, mientras que los GLUT lo realizan a favor del gradiente de concentración, facilitando la difusión, transporte pasivo (9). Se han informado 7 tipos del SGLT, siendo el tipo 1 y 2 los más reconocidos, el tipo 1 se encuentra en el intestino delgado, pulmones, corazón, hígado y túbulo contorneado proximal en el riñón, y menos del 10% - 20% de glucosa es filtrada por este subtipo, lo que indicaría que este precisa varias funciones extrarrenales y su inhibición llevaría a padecer múltiples efectos adversos, mientras que el tipo 2 se encuentra a nivel de la membrana apical del túbulo contorneado proximal y filtra el 80% - 90% de glucosa, de los segmentos S1 y S2, en pacientes con DM2, este subtipo puede alterarse, lo que lleva a un aumento de la glucemia (8,10).

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2

Los inhibidores del SGLT2 están conformados por empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina, ertugliflozina y sotagliflozina, los cuales corresponden a una nueva clase de fármacos que han sido implementados como tratamiento para pacientes con DM2, debido a sus propiedades metabólicas, antiinflamatorias y anti hiperglucémicas, estos fármacos se asocian con la disminución de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), presión arterial (por la reducción del volumen plasmático y se cree que otro efecto hipotensor es por disminuir la actividad simpática), bajos niveles de albumina excretados en la orina, favoreciendo a la pérdida de peso y disminución de mediadores inflamatorios, principalmente: interleucina, factor de necrosis tumoral, interferón gamma y mejoran la actividad de las mitocondrias, logrando beneficios metabólicos cardiovasculares y renales (8,11).

Se ha encontrado que la dapagliflozina podría clasificarse como un inhibidor de la SGLT2 de acción prolongada, en relación con la canagliflozina y empagliflozina que tendrían acción intermedia y en cuanto a su selectividad, se conoce que la empagliflozina tiene mayor selectividad, seguida por la dapagliflozina y canagliflozina, siendo esta última la menos selectiva, además, es importante destacar que la sotagliflozina, se considera como un inhibidor dual, ya que inhibe tanto al cotransportador SGLT1 y SGLT2 (12).

El mecanismo por el cual se atribuyen sus efectos consiste en impedir la reabsorción de glucosa en el túbulo contorneado proximal del riñón, facilitando la glucosuria, provocando un incremento de la micción (diuresis osmótica) e incrementando la eliminación de sodio en la micción, disminuyendo los valores de la glucosa en sangre sin provocar estímulos en la secreción de insulina, la glucosuria disminuye los niveles de glucosa en el plasma y mejoran la glucotoxicidad, favoreciendo a la actividad de las células β e incrementan su sensibilidad a la insulina (11,13). Se considera que los inhibidores del SGLT2 son potencialmente seguros y con una tolerabilidad muy buena, ya que, su uso ha demostrado pocos efectos adversos, siendo los principales la cetoacidosis diabética (CAD) por la cetosis que existe en situaciones de una reserva de insulina baja, infecciones del tracto urinario o hipotensión (14).

Inhibidores del sglT2 y otros antidiabéticos

Persona que padecen DM2 y cuentan con una alta probabilidad de desarrollar enfermedades cardíacas, el uso terapéutico de metformina de forma sola es controvertido, por lo que, se han

buscado alternativas eficaces y seguras para evitar aparición o progresión de estas complicaciones, siendo los inhibidores del SGLT2 y los inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), dos opciones potencialmente apropiadas en pacientes con riesgo de enfermedades cardiovasculares (15). Investigaciones realizadas ha determinado que es preferible el uso de los inhibidores del SGLT2 en asociación con metformina para un control glucémico más eficaz y evitar el desarrollo o avance de eventos cardíacos (16,17). (tabla 1).

Una comparación entre sulfonilureas, los inhibidores del SGLT2, inhibidores de la DPP4, agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1) de personas que tienen un alto riesgo de complicaciones renales, demostró que pacientes de los grupos de inhibidor del SGLT2 y GLP1 tuvieron una reducción en la tasa de filtrado glomerular y efectos en el índice de masa corporal (IMC) (>10%), en relación con el grupo de DPP4 y sulfonilureas (18). Hallazgos similares se encontraron en las investigaciones realizadas por van Ruiten et al. (19), y el estudio “ASSET” (20), en donde este último, evaluó efectos cardiovasculares.

Tabla 1. Eficacia de los inhibidores del SGLT2 asociados o frente a otros fármacos antidiabéticos.

AUTOR	TÍTULO	INHIBIDORES DEL SGLT2	ANTIDIABÉTICOS	Participantes	RESULTADOS
Ji L et al. ¹⁷	“Seguridad y eficacia de ertugliflozina en pacientes asiáticos con diabetes mellitus tipo 2 controlada inadecuadamente con metformina en monoterapia: VERTIS Asia (2019)”.	Ertugliflozina	Metformina	Ertugliflozina 15mg: 169 Ertugliflozina 5mg: 179 Placebo: 167 Total: 506	La combinación de ertugliflozina proporcionó una reducción de niveles de HbA1c (P<0,001). Disminución en los valores de glucosa plasmática, peso corporal y TAS (P<0,001).
	“Efecto de exenatida dos veces al día y dapagliflozina, solos y			Placebo: 14 Exenatida: 16	Disminución de la HbA1c, -15,5 mmol/mol (P<0,001).

van Ruiten et al. ¹⁹	en combinación, sobre los marcadores de la función renal en pacientes obesos con diabetes tipo 2: Un análisis secundario preespecificado de un ensayo clínico controlado aleatorizado (2021)".	Dapagliflozina	Exenatida	Dapagliflozina: 16 Exenatida/Dapagliflozina: 16 Total: 62	Mayor reducción de peso corporal en el grupo de exenatida/dapagliflozina (-3 kg) (P<0,001).
Hiruma S et al. ²⁰	"Un estudio prospectivo aleatorizado que compara los efectos de la empagliflozina con la sitagliptina sobre la acumulación de grasa cardíaca, la función cardíaca y el metabolismo cardíaco en pacientes con diabetes tipo 2 en etapa inicial: El estudio ASSET (2021)".	Empagliflozina	Sitagliptina	Sitagliptina: 21 Empagliflozina: 21 Total: 42	Disminución de la FEVI en pacientes que recibieron sitagliptina (P<0,05). Disminución en el peso corporal en pacientes con empagliflozina a las 12 semanas (P=0,411). Reducción de los niveles de glicemia (P<0,001), insulina (P=0,019) y la homeostasis de resistencia a la insulina con empagliflozina (P=0,004). Valores de ácido urico se redujeron en pacientes con empagliflozina (P<0,001).

* *HbA1c*: hemoglobina glicosilada, *TAS*: Tensión arterial sistólica, *FEVI*: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, *Biguanida*: metformina, *Agonista del receptor GLP-1*: Exenatida, *Inhibidor de la DPP-4*: sitagliptina.

Inhibidores del sgl2 a nivel cardiológico

Las complicaciones cardiológicas en pacientes con DM2 son muy frecuentes, siendo la insuficiencia cardíaca una de las más importantes, ya que, personas con DM2 tienen 2,5 veces más riesgo de padecerla, debido a que, la DM2 es considerado una causa fundamental en el desarrollo y progreso de esta enfermedad, la cual, pacientes con ambas patologías, presentan resultados clínicos desfavorables, debido a que incrementan los riesgos de hospitalización y muerte en un 75%, además, este tipo de pacientes tienen mayor riesgo de presentar alteraciones en los niveles de potasio sérico, esto provocado por fármacos utilizados en el control de esta enfermedad (21). Investigaciones realizadas con dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina han demostrado “seguridad cardiovascular” con la reducción de sucesos cardíacos, disminución de la mortalidad cardíaca, hospitalización por insuficiencia cardíaca e influir en los niveles de potasio, ya que se ha observado que los inhibidores del SGLT2 influyen en el equilibrio de este ión y disminuyen los riesgos de hiperpotasemia (22,23).

Los estudios “EMPA-REG OUTCOME”(24), “CREDENCE”(25), “DECLARE-TIMI” (26), que estudiaron empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina, respectivamente (**tabla 2**), encontraron que estos fármacos disminuyen los riesgos de sufrir accidente cerebrovascular, infarto agudo de miocardio y defunción por causas cardiovasculares en personas que padecen DM2 con enfermedad cardíaca instaurada, por otra parte, se informó que la dapagliflozina también reduce la mortalidad y hospitalización de personas con insuficiencia cardíaca que tienen su fracción de eyección conservada, además reducen la posibilidad de generar una fibrilación auricular (24–26), resultados similares se reportaron en el estudio “CANVAS” (27) (**tabla 3**).

Además, se ha informado que un comienzo temprano con estos medicamentos en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda durante la hospitalización o posterior, reduce la tasa de re-hospitalización por esta patología, sin riesgo de padecer alguna reacción adversa como un descenso de glucosa o de tensión arterial (28,29). En una investigación realizado por Shing et al. (30), se determinó que el uso de los inhibidores del SGLT2 tienen un efecto favorable en los valores de presión arterial en personas diabéticos con insuficiencia cardíaca, resultados parecidos se observaron en la investigación realizada por Lingvay et al. (31), en pacientes diabéticos con enfermedad cardiaca de base, lo que indicaría que la sobrecarga de volumen consiste en un factor fundamental en la patogénesis de la insuficiencia cardíaca, de igual manera, la reducción de la tensión arterial podrían explicar parcialmente, la mejoría de los resultados cardiovasculares

atribuibles a estos medicamentos, por la reducción de la inflamación de células endoteliales y estrés oxidativo, mejorando la precarga y poscarga cardíaca (9,32).

Tabla 2 Influencia de los inhibidores del SGLT2 a nivel cardiológico

AUTOR	TÍTULO	PARTICIPANTES	INHIBIDORES DEL SGLT2	RESULTADO	EFFECTOS ADVERSOS
Böhm M et al. ²⁴	“Eficacia de la empagliflozina en la insuficiencia cardíaca y los resultados renales en pacientes con fibrilación auricular: datos del ensayo EMPA-REG OUTCOME (2019)”	Empagliflozina: 7020 Placebo: 2333 Total: 7020	Empagliflozina 10 mg/día Empagliflozina 25 mg/día	Se redujó el riesgo de muerte cardiovascular y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en los grupos tratados con empagliflozina (P<0,0001). Menor aparición o agravamiento de nefropatía (P=0,8908).	No se reportaron efectos adversos.
Furtado R et al. ²⁶	“Eficacia y seguridad de dapagliflozina en la diabetes tipo 2 según la presión arterial basal: Observaciones del ensayo DECLARE-TIMI 58 (2022)”.	Total: 17163	Dapagliflozina 10 mg/día	Disminución mantenida de la TAS (-2,4 mmHg) (P<0,0001). Pacientes que padecían de HTA grave tuvieron 3 veces mayor riesgo de ser hospitalizados a causa de insuficiencia cardíaca (CR: 3,01; P<0,0001).	Los riesgos de amputación de miembro inferior, daño renal de tipo agudo, sintomatología de depleción de volumen, no fueron significativos.
Singh et al. ³⁰	“Dapagliflozina versus placebo en la remodelación del ventrículo	Dapagliflozina: 28 Placebo: 28 Total: 56	Dapagliflozina 10 mg/día	Disminución en la TAD (-1,55 mmHg) en el	Incremento de cuerpos cetónicos (β -hidroxibutirato) de

	izquierdo en pacientes con diabetes e insuficiencia cardíaca: el ensayo REFORM (2020)".			grupo de dapagliflozina (P=0,001). Disminución de peso corporal de -2,26 kg (P=0,083). Menor uso de diuréticos o reducir la dosis de diureticos (P=0,001).	aproximadamente 0,04 mmol/L.
Ligvay I et al. ³¹	“Eficacia y seguridad de ertugliflozina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida usando insulina: un subestudio VERTIS CV (2021)”.	Ertugliflozina 5 mg/día: 348 Ertugliflozina 15 mg/día: 370 Placebo: 347 Total: 1065	Ertugliflozina 5 mg/día Ertugliflozina 15 mg/día	Disminución de HbA1c (<53 mmol/mol) (P<0,001). Reducción de peso corporal de -1,6 kg en dosis de 5mg y -1 kg en dosis de 15 mg (P<0,001). Disminución de la TA, principalmente al inicio de la TAS, pacientes con dosis de 5mg (-2,9 mmHg), pacientes con dosis de 15 mg fue de -2,3 mmHg (P<0,001).	11 pacientes que recibieron dosis de 5 mg sufrieron una infección del tracto urinario. Hipoglucemia grave.
Lee M et al. ³⁴	"Efecto de empagliflozina sobre los volúmenes ventriculares izquierdos en pacientes con diabetes tipo 2, o prediabetes, e	Empagliflozina: 52 Placebo: 53 Total: 105	Empagliflozina 10 mg/día	Reducción del a VS del VI de 7,9 ml/m2 (P=0,015). Existió una reducción del volumen telediastólico del ventriculo izquierdo de	No se reportaron efectos adversos.

	insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (SUGAR-DM-HF) (2021)"			9,0 ml/m ² en el grupo de empagliflozina (P=0.004). Disminución en los valores de ácido úrico (P<0,0001) y NT-proBNP (P=0,038), además de un incremento de galectina-3 (P=0,013) y hematocrito (P<0,0001).	
--	--	--	--	--	--

*HTA: hipertensión arterial, HbA1c: hemoglobina glicosilada, VS: Volumen sistólico; VI: Ventrículo izquierdo; TAD: tensión arterial diastólica, TAS: tensión arterial sistólica; NT-proBNP: péptido natriurético cerebral.

Se cree que el mecanismo por el cual los inhibidores del SGLT2 producen estos efectos, es principalmente porque reducen la remodelación cardíaca (33). En un ensayo denominado SUGAR-DM-HF (tabla 2), que estudia principalmente el uso de empagliflozina, se encontró que el uso de este medicamento disminuyó la remodelación del ventrículo izquierdo y redujo los valores del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), debido a que “no incrementan la actividad del sistema renina angiotensina-aldosterona” y tampoco aumentan la actividad simpática (34).

Otro mecanismo propuesto, consiste en el uso de los inhibidores del SGLT2 produce un intercambio en el uso sistémico de glucosa a grasa, lo que ocasionaría una mayor producción de cetonas en el hígado, que provocaría un incremento del metabolismo de cetonas a nivel cardíaco, que puede generar beneficios cardiovasculares directos al controlar el metabolismo energético de los cardiomiocitos (32). La actividad de los NLRP3 (inflamoma 3 con dominio de pirina), junto con la producción de interleucina 1β (IL-1β), favorecen el desarrollo de insuficiencia cardíaca y aterosclerosis, que son dos enfermedades frecuentes en pacientes con DM2, se ha observado, que los inhibidores del SGLT2 disminuyen la actividad de los NLRP3 y la liberación de IL-1β, sugiriendo, que esto se produce por la disminución de la insulina y el incremento de las concentraciones de cetonas (32,35).

Inhibidores del sgl2 a nivel renal

Normalmente, el umbral de resorción de glucosa en el riñón es de <180 mg/dl, y en pacientes con DM2 se sugiere que el “umbral renal de glucosuria” se encuentra aumentado, manifestandose con hiperglucemia, esto se produce por una sobreexpresión de los SGLT2, por otra parte, existe un sostenimiento de la hiperglucemia, que ocasiona una inadecuada función del umbral de transporte tubular de glucosa, de la cual existe una mayor resorción de glucosa mediante los SGLT1 y SGLT2, refiriendo que, el buen control en la glucemia en personas con DM2 reduce la posibilidad de presentar complicaciones renales, como la nefropatía, ya que, está consiste en una complicación frecuente de DM, en donde, casi el 40% (36) de personas con DM2 en EE.UU desarrollan esta complicación (36,37).

El efecto hipoglucemiante de estos fármacos tiene relación directa con la función renal, una alteración a nivel de este sistema puede perjudicar su efecto, mencionado aquello, no se recomienda utilizar estos medicamentos en personas con un filtrado glomerular <30 ml/min, por otra parte, la DM2 consiste en una de las primeras causas de ERC, la población masculina con DM2 presentan 4,5 veces mayor riesgo de progresar a ERC de tipo moderada a severa, mientras que la población femenina tiene 6,1 mayor riesgo de esta progresión, además, esto se asocia frecuentemente con padecimientos cardiovasculares y muerte renal (38).

La inhibición del SGLT2 ocasiona una disminución en la resorción de glucosa y sodio filtrados mediante el túbulo proximal, ocasionando un menor consumo de oxígeno, beneficiando a las células tubulares y favoreciendo la reabsorción de proteínas, como la albumina, presentes en el túbulo, ya que, la enfermedad renal diabética se caracteriza por albuminuria y una mayor tasa de filtrado glomerular, que viene dada por un incremento en la hiperfiltración en el glomerulo, lo que provoca un aumento en el transporte tubular y el trabajo de transporte, debido a que todo el sodio y los líquidos que son filtrados en los riñones tienen que ser reabsorbidos por el sistema tubular, provocando un mayor consumo de oxígeno (38,39).

La hipoxia que se produce es un factor importante en el avance de ERC y en la aparición de fibrosis intersticial renal (40). Se conoce que el uso de los inhibidores del SGLT2, produce una inhibición y disminución de factores inflamatorios (citoquinas, factores de crecimiento y mediadores profibróticos), generando un retraso en los cambios de la función, estructura y progresión de fibrosis en el mecanismo de nefropatía diabética (9).

Al inhibir el cotransportador SGLT-2, se interfiere en la progresión de la lesión renal, se ha reportado que la dapagliflozina disminuye el riesgo de sufrir complicaciones renales en personas con DM2, en donde, un estudio denominado “DAPA-CKD”(41) (**tabla 3**), demostró que el uso de dapagliflozina redujo considerablemente los sucesos renales en personas con ERC, con o sin presencia de DM2 (41). En el estudio “EMPA-REG”(24), el uso de empagliflozina disminuyó la posibilidad de desarrollar macro albuminuria y redujo la concentración de creatinina sérica, por otra parte, el estudio “CANVAS”(27), que uso la canagliflozina, se observó que este medicamento “disminuyó de la tasa de filtración glomerular, muerte renal y redujo la albuminuria” (27). Resultados similares se fueron reportados por Herrington et al. (42), en donde existió una disminución en la defunción por causas renales.

Tabla 3. Influencia de los inhibidores del SGLT2 a nivel renal.

AUTOR	TÍTULO	PARTICIPANTES	INHIBIDORES DEL SGLT2	RESULTADO	EFFECTOS ADVERSOS
Perkovic V et al. ²⁵	“Canagliflozina y resultados renales en diabetes tipo 2 y nefropatía (CREDESCENCE) (2019)”.	Canagliflozina: 2202 Placebo: 2199 Total: 4401	Canagliflozina 100 mg/día	Menor riesgo de enfermedad renal en estadios terminales, duplicar los niveles séricos de creatinina o defunción por causas renales o cardiológicas (P<0,001). Se redujo la mortalidad por causa cardiológica o institucionalización por IC (P<0,001).	Amputación de miembros inferiores fue de 12,3 por cada 1000 pacientes al año. Riesgo de CAD fue bajo, pero se presento más en pacientes que recibieron canagliflozina (2,2 por cada 1000 pacientes al año).
Perkovic et al. ²⁷	"Canagliflozina y resultados renales en diabetes tipo 2: resultados del ensayo clínico aleatorizado	CANVAS: 4330 CANVAS-R: 5812 Placebo: 4347 Canagliflozina: 5795 Total: 10142	Canagliflozina 300 mg/día Canagliflozina 100 mg/día	Menos probabilidad de progresar a una ERC y de fallecer por causas renales (CR: 0,53; IC 95%).	No fue significativo la aparición de complicaciones por lesión renal aguda, tampoco con el riesgo de fracturas y amputaciones en relación a personas

	CANVAS Program (2018)".			Se produjo un incremento de la TFG de 0,3 ml/min por 1,73 m ² , mejorando la función renal. Disminucion de aproximadamente el 18% de albuminuria en pacientes tratados con canagliflozina.	con una tasa de filtrado <60 ml/min por 1,73 m ² .
Heerspink H et al. ⁴¹	“Dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica (DAPA-CKD) (2020)”	Total: 4304	Dapagliflozina 10 mg/día	Se redujo de manera sostenida la TFG (50%), la progresión de enfermedad renal en etapas terminales o el fallecimiento a causa de eventos renales o cardiovasculares (P<0.001).	No se reportaron efectos adversos.
Herrington W et al. ⁴²	“Empagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica (2023)”.	Total: 6609	Empagliflozina 10 mg/día	Menor riesgo de progresión a enfermedad renal en etapa terminal o muerte por causa cardiovascular (P<0,001). Menor riesgo en la progresión a enfermedad renal terminal (CR: 0,71).	28 pacientes sufrieron amputación de miembros inferiores y 52 pacientes desarrollaron infecciones del aparato urinario.

*IC: Insuficiencia cardíaca; TFG: tasa de filtrado glomerular ; ERC: enfermedad renal crónica; CAD: Ceatoacidosis diabética, CR: cociente de riesgo.

El efecto “renoprotector” de estos medicamentos, se logra debido a que la eliminación de sodio por medio del túbulo proximal, incrementa en la mácula densa y provoca una “retroalimentación túbulo-glomerular”, ocasionando una vasoconstricción en las arteriolas aferentes y una vasodilatación en las arteriolas eferentes debido a la abstención de liberar renina por las células yuxtaglomerulares, disminuyendo la presión intraglomerular, es decir, este efecto se da por disminuir la hiperfiltración, que consiste en un proceso clave en la patogénesis de enfermedad renal

diabética, por otra parte, un mecanismo importante para el beneficio renal de estos medicamentos, es la disminución en los valores de ácido úrico, que se lo considera como un predictor de falla renal o de nefropatía en pacientes con DM2 (43–45).

Conclusión

En la práctica clínica, el uso de los inhibidores del SGLT2 ha logrado disminuir la incidencia de complicaciones cardiorrenales e incrementan la supervivencia en pacientes con DM2, demostrando ser una clase de medicamentos eficaces y prometedoras para el control y el manejo de la DM2 en personas con alto riesgo de complicaciones cardiológicas y renales, por lo que, es importante potenciar el uso de estos medicamentos en asociación con metformina para la prevención y el manejo de la DM2, aunque se ha visto beneficios en pacientes sin DM2, lo que sugiere que su efecto es independientes a la presencia o no de la DM2. Por otra parte, es fundamental, como cualquier otro fármaco, valorar minuciosamente los riesgos y beneficios individualizados para cada paciente, previo al uso de estos medicamentos, además es importante un control médico adecuado y un seguimiento óptimo para garantizar la eficacia y seguridad de los inhibidores del SGLT2.

Referencias

1. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 2019;127(S 01):S1–7. <https://doi.org/10.1055/a-1018-9078>
2. Henning RJ. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future Cardiol* 2018;14(6):491–509. <https://doi.org/10.2217/fca-2018-0045>
3. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep* 2019;21(4):1–8. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1107-y>
4. Henning RJ. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future Cardiol* 2018;14(6):491–509. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30409037/>
5. Cloete L. Diabetes mellitus: an overview of the types, symptoms, complications and management. *Nurs Stand.* 2022;37(1):61–6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34708622/>

6. Demir S, Nawroth PP, Herzig S, Ekim Üstünel B. Emerging Targets in Type 2 Diabetes and Diabetic Complications. *Adv Sci (Weinh)* 2021;8(18). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34319011/>
7. Da Silva PN, Da Conceição RA, do Couto Maia R, De Castro Barbosa ML. Sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors: a new antidiabetic drug class. *Medchemcomm* 2018;9(8):1273–81. <https://doi.org/10.1039/C8MD00183A>
8. Garcia-Ropero A, Badimon JJ, Santos-Gallego CG. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: the latest developments. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018;14(12):1287–302. <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1551877>
9. Ni L, Yuan C, Chen G, Chen G, Zhang C, Zhang C, et al. SGLT2i: Beyond the glucose-lowering effect. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19(1):1–10. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01071-y>
10. Kelly MS, Lewis J, Huntsberry AM, Dea L, Portillo I. Efficacy and renal outcomes of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Postgrad Med* 2018;131(1):31–42. <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1549459>
11. Ninčević V, Kolarić TO, Roguljić H, Kizivat T, Smolić M, Čurčić IB. Renal Benefits of SGLT 2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists: Evidence Supporting a Paradigm Shift in the Medical Management of Type 2 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences* 2019;20(23):5831. <https://doi.org/10.3390/ijms20235831>
12. Santos-Ferreira D, Gonçalves-Teixeira P, Fontes-Carvalho R. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure and Type-2 Diabetes: Hitting Two Birds with One Stone?. *Cardiology* 2020;145(5):311–20. <https://doi.org/10.1159/000504694>
13. Tilinca MC, Tiuca RA, Tilea I, Varga A. The sglt-2 inhibitors in personalized therapy of diabetes mellitus patients. *J Pers Med* 2021;11(12):1249. <https://doi.org/10.3390/jpm11121249>

14. Xu B, Li S, Kang B, Zhou J. The current role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus management. *Cardiovascular Diabetology* 2022;21(1):1–21. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01512-w>
15. Gu N, Park SI, Chung H, Jin X, Lee S, Kim TE. Possibility of pharmacokinetic drug interaction between a DPP-4 inhibitor and a SGLT2 inhibitor. *Transl Clin Pharmacol* 2020;28(1):17–33. <https://doi.org/10.12793/tcp.2020.28.e4>
16. Avogaro A, Delgado E, Lingvay I. When metformin is not enough: Pros and cons of SGLT2 and DPP-4 inhibitors as a second line therapy. *Diabetes Metab Res Rev* 2018;34(4):e2981. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2981>
17. Ji L, Liu Y, Miao H, Xie Y, Yang M, Wang W, et al. Safety and efficacy of ertugliflozin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin monotherapy: VERTIS Asia. *Diabetes Obes Metab* 2019;21(6):1474–82. <https://doi.org/10.1111/dom.13681>
18. Xie Y, Bowe B, Gibson AK, McGill JB, Maddukuri G, Yan Y, et al. Comparative Effectiveness of SGLT2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, DPP-4 Inhibitors, and Sulfonylureas on Risk of Kidney Outcomes: Emulation of a Target Trial Using Health Care Databases. *Diabetes Care* 2020;43(11):2859–69. <https://doi.org/10.2337/dc20-1890>
19. van Ruiten CC, van der Aart-van der Beek AB, IJzerman RG, Nieuwdorp M, Hoogenberg K, van Raalte DH, et al. Effect of exenatide twice daily and dapagliflozin, alone and in combination, on markers of kidney function in obese patients with type 2 diabetes: A prespecified secondary analysis of a randomized controlled clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 2021;23(8):1851–8. <https://doi.org/10.1111/dom.14410>
20. Hiruma S, Shigiyama F, Hisatake S, Mizumura S, Shiraga N, Hori M, et al. A prospective randomized study comparing effects of empagliflozin to sitagliptin on cardiac fat accumulation, cardiac function, and cardiac metabolism in patients with early-stage type 2 diabetes: the ASSET study. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20(1):1–13. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01228-3>

21. Williams DM, Evans M. Are SGLT-2 Inhibitors the Future of Heart Failure Treatment? The EMPEROR-Preserved and EMPEROR-Reduced Trials. *Diabetes Therapy* 2020;11(9):1925–34. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00889-9>
22. Chen S, Coronel R, Hollmann MW, Weber NC, Zuurbier CJ. Direct cardiac effects of SGLT2 inhibitors. *Cardiovasc Diabetol* 2022;21(1):1–13. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01480-1>
23. Zelniker TA, Raz I, Mosenzon O, Dwyer JP, Heerspink HHJL, Cahn A, et al. Effect of Dapagliflozin on Cardiovascular Outcomes According to Baseline Kidney Function and Albuminuria Status in Patients With Type 2 Diabetes: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2021;6(7):801–10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33851953/>
24. Böhm M, Slawik J, Brueckmann M, Mattheus M, George JT, Ofstad AP, et al. Efficacy of empagliflozin on heart failure and renal outcomes in patients with atrial fibrillation: data from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur J Heart Fail* 2020;22(1):126–35. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1663>
25. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine* 2019;380(24):2295–306. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1811744>
26. Furtado RHM, Raz I, Goodrich EL, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Type 2 Diabetes According to Baseline Blood Pressure: Observations from DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation* 2022;145(21):1581–91. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058103>
27. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erondy N, Shaw W, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(9):691–704. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30141-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30141-4)

28. Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, Al-Hawwas M, Vallurupalli S, Mehta JL, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors initiation in patients with acute heart failure, with and without type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2022;21(1):1–8. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01455-2>
29. Kaze AD, Zhuo M, Kim SC, Patorno E, Paik JM. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular, kidney, and safety outcomes among patients with diabetic kidney disease: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2022;21(1):1–14. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01476-x>
30. Singh JSS, Mordi IR, Vickneson K, Fathi A, Donnan PT, Mohan M, et al. Dapagliflozin Versus Placebo on Left Ventricular Remodeling in Patients With Diabetes and Heart Failure: The REFORM Trial. *Diabetes Care* 2020;43(6):1356–9. <https://doi.org/10.2337/dc19-2187>
31. Lingvay I, Greenberg M, Gallo S, Shi H, Liu J, Gantz I. Efficacy and safety of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease using insulin: A VERTIS CV substudy. *Diabetes Obes Metab* 2021;23(7):1640–51. <https://doi.org/10.1111/dom.14385>
32. Perry RJ, Shulman GI. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Understanding the mechanisms for therapeutic promise and persisting risks. *Journal of Biological Chemistry* 2020;295(42):14379–90. <https://doi.org/10.1074/jbc.REV120.008387>
33. Tomasoni D, Fonarow GC, Adamo M, Anker SD, Butler J, Coats AJS, et al. Sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors as an early, first-line therapy in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2022;24(3):431–41. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2397>
34. Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, Mangion K, Roditi G, Campbell RT, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients With Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation* 2021;143(6):516–25. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052186>

35. Kim SR, Lee SG, Kim SH, Kim JH, Choi E, Cho W, et al. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease. *Nat Commun* 2020;11(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15983-6>
36. Prattichizzo F, de Candia P, Ceriello A. Diabetes and kidney disease: emphasis on treatment with SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. *Metabolism* 2021;120. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154799>
37. Tentolouris A, Vlachakis P, Tzeravini E, Eleftheriadou I, Tentolouris N. SGLT2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2019;16(16):2965. <https://doi.org/10.3390/ijerph16162965>
38. Skrabic R, Kumric M, Vrdoljak J, Rusic D, Skrabic I, Vilovic M, et al. SGLT2 Inhibitors in Chronic Kidney Disease: From Mechanisms to Clinical Practice. *Biomedicines* 2022;10(10):2458. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102458>
39. Scholtes RA, van Baar MJB, Kok MD, Bjornstad P, Cherney DZI, Joles JA, et al. Renal haemodynamic and protective effects of renoactive drugs in type 2 diabetes: Interaction with SGLT2 inhibitors. *Nephrology* 2021;26(5):377–90. <https://doi.org/10.1111/nep.13839>
40. Nespoux J, Vallon V. SGLT2 inhibition and kidney protection. *Clin Sci* 2018;132(12):1329–39. <https://doi.org/10.1042/CS20171298>
41. Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine* 2020;383(15):1436–46. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2024816>
42. Herrington W, Staplin N, Wanner C, Green J, Hauske S, Emberson J, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine* 2023;388(2):117–27. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2204233>
43. Lo KB, Gul F, Ram P, Kluger AY, Tecson KM, McCullough PA, et al. The Effects of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular and Renal Outcomes in Diabetic Patients: A

Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal Med* 2020;10(1):1–10.
<https://doi.org/10.1159/000503919>

44. Seidu S, Kunutsor SK, Topsever P, Khunti K. Benefits and harms of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2-I) and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAAS-I) versus SGLT2-Is alone in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrinol Diabetes Metab* 2022;5(1):e00303. <https://doi.org/10.1002/edm2.303>
45. Park G, Choi B, Kang S, Kim B, Chang MJ. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Could Help Delay Renal Impairment in Patients with Type 2 Diabetes: A Real-World Clinical Setting. *J Clin Med* 2022;11(18):5259. <https://doi.org/10.3390/jcm11185259>

© 2023 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).