

Los iSGLT2 en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y sus beneficios cardiorrenales

Misael Flores Zamora¹, Jesús Taxis Ramírez², Karla V. Gutiérrez de Anda³, Sergio C. Fernández Martínez⁴

¹ Unidad de Medicina Familiar con Hospital No. 24 del Instituto Mexicano del Seguro Social

² Unidad de Medicina Familiar No. 34 del Instituto Mexicano del Seguro Social

³ Hospital General de Zona No 5 del Instituto Mexicano del Seguro Social

⁴ Unidad de Medicina Familiar No. 22 del Instituto Mexicano del Seguro Social

Resumen

Con la introducción de los iSGLT2, el tratamiento de la DT2 ha rectificado sus anteriores paradigmas, en este sentido y, derivado del mecanismo de acción de estos fármacos, se exhiben nuevos retos entre los que destacan la ausencia de hipoglucemia, así como la protección cardiovascular y renal, justo como lo declaran las investigaciones de EMPA-REG, OUTCOME y el DECLARE TIMI; sin embargo, a pesar de su prometedora rentabilidad terapéutica, no debemos omitir los potenciales efectos secundarios entre los que destacan las Infecciones del tracto urinario, infecciones micóticas genitales e hipotensión como las injurias más frecuentes; lesión renal aguda y cetoacidosis como las eventualmente más comprometedoras.

Abstract

With the introduction of iSGLT2, the treatment of TD2 has rectified its previous paradigms, in this sense and, derived from the mechanism of action of these drugs, new challenges are exhibited among which stand out the absence of hypoglycemia, as well as cardiovascular and renal protection, just as stated by the EMPA-REG, OUTCOME and the DECLARE TIMI investigations; however, in spite of its promising therapeutic profitability, we should not omit the potential side effects, among which urinary tract infections, genital fungal infections and hypotension are the most frequent injuries; acute renal lesion and ketoacidosis are the most compromising ones.

Palabras Clave: Diabetes Tipo 2, Enfermedad renal crónica, Cardiopatía, obesidad, iSGLT2

Keywords: Type 2 Diabetes, Chronic kidney disease, Heart disease, Obesity, iSGLT2

1. INTRODUCCIÓN

La Diabetes Tipo 2 (DT2) es una enfermedad metabólica crónica, multifactorial [1,2] caracterizada por una alteración en el metabolismo de los carbohidratos asociado a un déficit en la secreción o acción de la insulina, resultando en hiperglucemia crónica responsable de las complicaciones macrovasculares y microvasculares [2]. La DT2 sigue siendo un grave problema de salud pública, constituyendo una de las causas principales de morbimortalidad; ya que desencadena complicaciones en distintos órganos blanco, hecho que merma la calidad de vida de quienes cursan con estas entidades. Se ha visto que los pacientes diabéticos guardan una mayor probabilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca que la población general y, entre 20% y 30% de los pacientes con insuficiencia cardíaca se asocian a DT2 [3]. Recientemente en un considerable número de artículos se menciona la importancia que ha cobrado un grupo de fármacos, mostrando efectos positivos a nivel cardíaco y renal. En este sentido, el uso de los inhibidores selectivos de cotrasportador sodio – glucosa tipo 2 (iSGLT2), se proyectan como una alternativa alentadora en el tratamiento de la DT2 y sus potenciales complicaciones. En este artículo, se hará una breve revisión del uso de los iSGLT2, sus ventajas extraglicémicas y efectos adversos, que de acuerdo a la literatura guarda esta novedosa línea farmacológica.

2. MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica de 47 fuentes que comprenden desde el año 2017 hasta el 2022; en idioma inglés y español. Los artículos utilizados proceden de diferentes fuentes digitales tales como Pubmed, Scielo, Elsevier y Google Académico. Se consideraron escritos originales, artículos de revisión, revisiones sistemáticas y páginas Web implicadas en epidemiología de la DT2 y sus complicaciones, mecanismo de acción y uso de los iSGLT2, así como de sus potenciales beneficios. El esencial criterio de inclusión fue la afinidad de la literatura revisada con el presente artículo y una antigüedad no mayor a 5 años.

Epidemiología

Se calcula que la DT2 afecta a más de 450 millones de personas en todo el mundo, lo que representa más del 6.5% de la población, cifras que se prevé se incrementarán en los próximos años [4].

En México, durante 2018, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) había 82 767 605 personas de 20 años y más en el país, de las cuales 10.32% (8 542 718) reportaron contar con un diagnóstico médico previo de diabetes mellitus. Por sexo, 13.22% (5.1 millones) de las mujeres de 20 años y más disponían de este diagnóstico y 7.75% (3.4 millones) en los hombres de 20 años y más. En 2020, 151 019 personas fallecieron a causa de la diabetes mellitus, lo cual equivale a 14% (1 086 743) del total de defunciones ocurridas en el país; 78 922 defunciones en hombres 52% y 72 094 en mujeres 48% [5].

Por su parte la enfermedad renal crónica (ERC) atribuible a la DT2, ocurre entre 20 a 40% de las personas con diabetes de más de 15 años de evolución. En México, la nefropatía diabética corresponde a la causa de tratamiento dialítico en alrededor del 50% de los pacientes. Un estudio observacional realizado en nuestro país entre 1998 y 2014, en el que se tomó como base un registro nacional y que utilizó como metodología de análisis el data mining, describe una prevalencia de ERC secundaria a diabetes de aproximadamente el 48% [4].

En la población adulta la prevalencia combinada de sobrepeso 39.1% y obesidad 36.1% afecta a cerca de 8 de cada 10 personas de 20 años o más de edad, lo que ubica a México en la segunda posición a nivel mundial en obesidad, superado solamente por Estados Unidos. En 2019, más de 260 mil muertes fueron a causa de la obesidad: 156 mil por enfermedades cardiovasculares y de 104 mil por DT2 [6].

Fisiopatología de la DT2

Un hito fundamental para entender la fisiopatología de la DT2, fue la publicación de un artículo del doctor DeFronzo en 2009, en el que realiza una síntesis de los nuevos conocimientos sobre fisiología de esta entidad clínica. La principal aportación de su estudio fue la aparición del octeto ominoso (Fig. 1), como responsable del desarrollo de DT2. El concepto incluye los principales mecanismos conocidos que intervienen en la fisiopatología de la DT2. Además de los clásicos ya descritos, existe también una disfunción de las células α del islote pancreático con un aumento de la producción de glucagón. A nivel renal se genera un aumento en la reabsorción tubular de glucosa y a nivel intestinal existe un descenso del efecto incretina. El sistema nervioso central también tendría un papel fundamental al haberse descrito alteraciones a nivel de neurotransmisores [7].

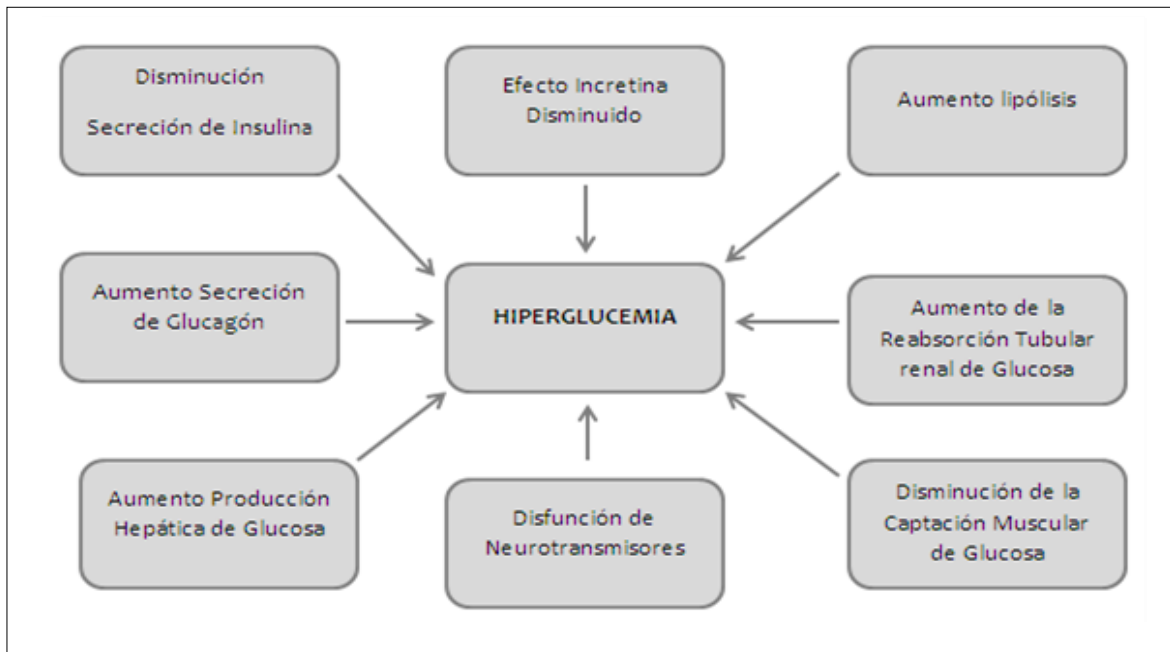


Figura 1. Octeto ominoso. Fisiopatología de la DT2.

Fuente: Elaboración propia. Tomado de Del Val F. Actualización en diabetes tipo 2: nuevas opciones y recomendaciones

Complicaciones crónicas de la DT2

Las complicaciones crónicas de la DT2 están presentes en más del 28% de los pacientes recién diagnosticados, siendo la retinopatía, polineuropatía, cardiopatía isquémica, ictus y arteriopatía periférica los más frecuentes [8], su perfil y complicaciones cambió en México entre 2012 y 2016 según la ENSANUT. El autorreporte de complicaciones crónicas incluyó la retinopatía en 47.6% contra 54.5% enfermedad vascular periférica 7.2% contra 9.1%, infarto 2.8% contra un 3.2% y diálisis 1.4% contra un 1.2 % [9]. Estas complicaciones generan un importante problema para el paciente ya que limita de forma considerable su capacidad funcional, en este sentido, la oftalmopatía, la nefropatía, la neuropatía y la coronariopatía son las más incapacitantes según el grupo determinado mermando su calidad de vida [8].

Antecedentes de los iSGLT2

La florizina es un glucósido que se encuentra en forma natural en varias plantas, como la corteza de la raíz del manzano y otros árboles frutales; es un potente inhibidor de SGLT1 y de SGLT2, pero con mayor afinidad por SGLT2 [10]; en 1900, se descubrió que a dosis altas la florizina generaba glucosuria [11], sin embargo, no pudo usarse para desarrollar un agente terapéutico por su baja selectividad para SGLT2, donde como resultado la inhibición de SGLT1 y de SGLT2. Al expresarse SGLT1 primariamente en el intestino delgado, puede condicionar efectos gastrointestinales adversos como diarrea, deshidratación y malabsorción. El primer inhibidor de SGLT2 reportado fue T1095, una prodroga que era convertida en el hígado a su forma activa T1095A.33, pero su inhibición no selectiva de SGLT1, llevó a su suspensión. Otros O-glucósidos, como la sergliflozina, fueron discontinuados durante la fase 2 de los estudios. La investigación se enfocó entonces en los componentes C-glucósidos, que tenían la ventaja de mayor estabilidad metabólica [10].

Mecanismo de acción de los iSGLT2

La glucosa ingresa a las células a través de su unión a dos tipos de receptores de membrana: los transportadores GLUT (glucose transporters) y SGLT (sodium-glucose transporters). Los SGLT son cotransportadores de sodio y glucosa (Na/glucosa) y se subdividen en dos isoformas: SGLT1 y SGLT2. El subtipo 1 está presente en el intestino y en el riñón a nivel del segmento S3 del túbulo contorneado proximal donde se reabsorbe el 10% de la glucosa filtrada. Tiene gran afinidad por la glucosa, pero menor capacidad de transporte. El SGLT2 está presente en el riñón a nivel del segmento S1 y S2 del TCP, en condiciones normales, reabsorbe el 90% de la glucosa filtrada [3,12], tiene menor afinidad por la misma, pero mayor capacidad de transporte. Ambos cotransportadores no consumen energía ya que transportan las moléculas por diferencia de concentración, pero necesitan antes la acción de la bomba de sodio y potasio que consume ATP [3].

Los iSGLT2 son una nueva clase de fármacos, cuyo mecanismo de acción es independiente de la secreción y acción de la insulina [13]. Estos fármacos, incrementan la excreción urinaria entre 70 y 80 g/día, lo que corresponde a menos de 50% de la glucosa filtrada, esto debido a que fisiológicamente optimizan la capacidad de transporte de SGLT1 en los segmentos S2-S3 [11]. La inhibición del SGLT2 a nivel del túbulo proximal del nefrón produce una disminución en la reabsorción tubular de la glucosa filtrada a nivel glomerular, disminuyendo significativamente el umbral de glucosuria en relación a la glicemia plasmática [13]. Los inhibidores de los SGLT2 (iSGLT2) provocan entonces diuresis osmótica [3]. Sin embargo, los efectos cardiovasculares, renales y en falla cardíaca parecen ocurrir de manera independiente al efecto hipoglucemiante de estos fármacos [14].

Los iSGLT2, efectos hipoglucemiantes y no hipoglucemiantes.

Los iSGLT2 son la última clase de fármacos antidiabéticos en recibir la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) [4,15], inicio con la autorización de tres: empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina [16], actualmente ya autorizó la ertugliflozina [17]. En México también se han aprobado estos mismos fármacos [15].

La absorción por vía oral de los iSGLT2 es rápida ($C_{máx}$ 1-2 hs) y no se modifica con la ingesta de alimentos; 60 % se elimina a través de las heces, mientras que 33 % por vía urinaria [18]. Reducen la HbA1c aproximadamente un 1% [19,20]. Debido a que estos fármacos no dependen de la secreción endócrina del páncreas pueden utilizarse en monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos [21].

En cuanto a la empagliflozina la dosis inicial recomendada es de 10 mg una vez al día, tanto en monoterapia como en tratamiento adicional en combinación con otros fármacos hipoglucemiantes, incluida la insulina. En los pacientes que tengan un aclaramiento de creatinina >60 ml/min y requieran un control glucémico más estricto, la dosis puede incrementarse a 25 mg una vez al día. La dosis máxima diaria es de 25 mg [22].

La canagliflozina está disponible en comprimidos recubiertos de 100 mg y 300mg, administrados una vez al día. No se recomienda iniciar en pacientes con un aclaramiento de creatinina <60 mL/min y debe interrumpirse cuando este se mantenga de manera constante por debajo de 45 mL/min. La dosis de canagliflozina en pacientes con aclaramiento de creatinina <60 mL/min es de 100 mg/día [23].

La dapaglifozina es el primer iSGLT2 aprobado en México, se caracteriza por ser altamente selectivo y reversible, representa el primer fármaco en su clase por su mecanismo de acción. Dapaglifozina mejora las concentraciones de glucosa plasmática en ayuno y postprandial al reducir la reabsorción de glucosa renal, lo cual provoca la excreción urinaria de glucosa [24]. Se utiliza en adultos y niños a partir de 10 años de edad, la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día [25]; su eficacia depende de la función renal, no se deberá usar en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (definida como IFR <45 mL/min/1.73m² por MRHD o aclaramiento de creatinina <60 ml/min por Cockcroft-Gault), no por cuestiones de seguridad, sino por disminución en la eficacia [24].

Por su parte, ertuglifozina está autorizado para el tratamiento de adultos mayores de 18 años con DT2. Está disponible en forma de comprimidos recubiertos con película que contienen 5 y 15 miligramos. La posología recomendada es de un comprimido una vez al día. Se recomienda iniciar tratamiento a una dosis de 5 mg al día e incrementarla hasta 15 mg diarios si se necesita un mayor control glucémico. Se tiene poca experiencia en pacientes mayores de 75 años. No se debe iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG <60 ml/min/1,73 m²) y se recomienda suspender con TFG <45 ml/min/1,73 m². Debido al mecanismo de acción, no se espera que el fármaco sea eficaz en pacientes con insuficiencia renal grave, con enfermedad renal avanzada o en tratamiento con diálisis, por lo que no se debe utilizar en este grupo de pacientes [26].

Otros efectos extraglucomicos de los iSGLT2 es la inducción de pérdida de peso, aproximadamente entre 2.2 y 3.6 kg respecto al peso inicial del paciente [27]; esto, por detrimento de tejido adiposo [20,28]. Generan un descenso de entre 240-320 calorías cada 24 horas al excretar de 60 a 80 gramos de glucosa por día [11,24]. También inducen reducciones en la presión arterial (PA) [29,30,31], con una disminución en las cifras de presión arterial sistólica entre 3 y 5 mmHg y 1 a 2 mmHg de la diastólica [14], atenuación de la sensibilidad a la sal de la PA, y mejora la rigidez arterial [31].

A pesar de los resultados positivos de los ensayos clínicos y recomendaciones de las guías basadas en la evidencia para el uso de iSGLT2, los mecanismos precisos que subyacen sobre los efectos en la protección cardiorrenal de estos agentes quedan por dilucidarse [29].

Evidencia clínica de los iSGLT2 implicada en la protección cardiorrenal

Los ensayos controlados aleatorios sobre los resultados cardiovasculares o renales de los iSGLT2 han concluido importancia clínica en el manejo de la nefropatía diabética [32]. Existe evidencia sólida que indica que los iSGLT2, además de reducir la glucemia, ofrecen un efecto protector a nivel macrovascular y microvascular derivado de los resultados de los estudios clínicos en los que se evalúa eficacia y seguridad de los iSGLT2 tanto a nivel cardiovascular (CV) como renal [4]. Investigaciones con iSGLT2 en pacientes con diabetes mellitus han demostrado disminución de ácido úrico [33,34] entre un 10 a 15% [34], de muerte cardiovascular un 32% y de las hospitalizaciones por falla cardíaca 35%. Adicionalmente, este beneficio ha sido demostrado en pacientes con falla cardíaca, independiente de la presencia de DT2. La reducción de los niveles de ácido úrico se ha asociado con menor riesgo de enfermedades renales y cardíacas en pacientes diabéticos [34]. Por esta razón, se han venido estudiando nuevos beneficios de las indicaciones de los iSGLT2 en pacientes con falla cardíaca, tengan o no el diagnóstico de DT2 [35].

El ensayo EMPA-REG, (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo cuyo objetivo principal fue evaluar el efecto de la empagliflozina (10 o 25 mg una vez al día) como terapia coadyuvante al tratamiento de referencia contra el placebo en efectos cardiovasculares [36].

En un Subanálisis de EMPA -REG OUTCOME, se investigaron los efectos renales a largo plazo de la empagliflozina con la misma dosis terapéutica antes mencionada o placebo, al final del estudio, los valores de TFG fueron significativamente mayores: 4.7 ml/min 1.73 m² en los grupos de empagliflozina en comparación con el placebo (IC95%: 4.7 ml/min 1.73 m², p < 0.001) [37].

El programa CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) integró los datos de dos estudios realizados con canagliflozina que incluyeron algo más de 10,000 pacientes con DT2 y riesgo cardiovascular elevado [38,4]. Se observó una reducción significativa en la hospitalización por insuficiencia cardíaca con canagliflozina respecto a placebo [30]; tuvo resultados positivos sobre disminución de riesgo cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, e IAM [39]. También se detectó una tendencia clara de beneficio renal, aunque no alcanzó significancia estadística, se observó menor progresión de la albuminuria en pacientes tratados con canagliflozina [4], así como una reducción del 40% de los eventos renales [19,4].

En el subestudio CANVAS-R con base en los resultados, señala que la canagliflozina produce una disminución de la albuminuria, reduce la progresión de la albuminuria, induce regresión de albuminuria y reduce eventos renales [40], con un 30% menos en el grupo de canagliflozina que en el grupo de placebo [4].

En cuanto al estudio DECLARE-TIMI (Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events), con dapagliflozina, también tuvo como objetivo primario la posible prevención de eventos CV y como objetivo secundario la enfermedad renal; se incluyeron 17,160 pacientes que fueron seguidos durante 4.2 años de mediana, se observó una mejoría en los resultados renales compuestos (más del 40% de reducción de la TFGe a < 60 ml/min/1.73 m², enfermedad renal terminal de nueva aparición o muerte por causa renal o CV) [4]. El estudio mostró una reducción significativa del riesgo del objetivo primario doble constituido por muerte CV y hospitalización por insuficiencia cardíaca [41]. Sin embargo, en los pacientes con DT2 que tenían riesgo elevado de ECV, el tratamiento con dapagliflozina, comparado con placebo, no alcanzó resultados estadísticamente significativos en cuanto a un objetivo CV compuesto [4].

El estudio CREDENCE se realizó en pacientes con DT2 y ERC con albuminuria [3,4,42] y comparó la eficacia de canagliflozina contra placebo; es el primer estudio en tener un objetivo renal primario compuesto [4]. Contó con una población de 4,401 participantes aleatorizados y una media de seguimiento de 2.62 años [42]. El estudio fue interrumpido prematuramente debido a la eficacia observada con canagliflozina después del análisis intermedio por un comité de seguridad y vigilancia [4,42]. La investigación demostró que el uso de canagliflozina, conjuntamente con dosis óptimas de fármacos inhibidores sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes con DM2 y ERC en estadios 2 a 3, ofrece un significativo beneficio clínico para prevención de eventos renales, así como CV [4]. También mostró una reducción de las hospitalizaciones por IC y eventos renales [3].

El Estudio VERTIS-CV (Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease), terminó a finales de 2019; fue realizado con ertugliflozina, presentándose al congreso de la American Diabetes Association (ADA) en junio de 2020. Los resultados indican que la ertugliflozina es superior al placebo para disminuir los eventos adversos cardiovasculares mayores en pacientes con DT2 y enfermedad cardiovascular establecida, además se observó con este fármaco una reducción del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y se detecta una tendencia para el efecto benéfico en los resultados renales, aunque esto no fue estadísticamente significativo [43].

Efectos secundarios y reacciones adversas de los iSGLT2

En la base de datos de Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas (FEDRA) se han identificado 311 notificaciones en las que constaban 537 sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) relacionadas con el consumo de gliflozinas, 307 espontáneas y 4 pertenecientes a algún estudio. De ellas, 169 se relacionaban con el uso de dapagliflozina (54,34%) generando 301 RAM, 81 con empagliflozina (26,05%) generando 132 RAM, y 61 con canagliflozina (19,61%) que contenían 104 RAM [44].

Los efectos secundarios y reacciones adversas más comunes observadas en personas que usan iSGLT, se relacionan con su mecanismo de acción [45]. Entre estas, y que están descritas en la ficha técnica se encuentran las infecciones del tracto genitourinario inferior, con predominio de las de origen micótico; varios trabajos coincidieron en reportar la misma incidencia de infecciones urinarias con droga activa que con placebo, mostrando solo el aumento de vulvovaginitis y balanopostitis; sin embargo, el mecanismo por el cual aumenta el riesgo de infecciones micóticas, y ligeramente de urinarias aún no es bien conocido; se destaca predominantemente que la misma glucosuria podría ser la causa, sin embargo, en familias que presentan “glucosuria familiar” no se reporta incremento de infecciones genitourinarias [46]. Del mismo modo, los datos disponibles mencionan la aparición de cetosis en situaciones en las que existe una baja reserva insulínica como la DT2 de larga evolución, o bien que coexistan precipitantes de la cetoacidosis como cirugía, ejercicio excesivo, infarto agudo de miocardio, infecciones graves, ayuno prolongado y otras situaciones de estrés físico [47].

Desde 2013, fecha de aprobación de canagliflozina por la FDA hasta mayo de 2019 se han notificado 55 casos de gangrena de Fournier (GF) por el uso de iSGLT2 según el registro de notificación de efectos adversos de la FDA. La GF se ha asociado a todos los inhibidores de SGLT2 comercializados, excepto ertugliflozina (probablemente por el breve periodo desde su comercialización). Estos 55 pacientes presentaban una media de tiempo desde el inicio de tratamiento al desarrollo de la GF de 9 meses, el inhibidor de la SGLT2 más utilizado fue canagliflozina, fallecieron 3 pacientes y no se describe si había una relación con manipulaciones urológicas previas [48]. También, Canagliflozina incrementa 1,8 veces el riesgo de amputaciones no traumáticas, con una incidencia anual de amputación de miembros inferiores de 6,3 eventos/1.000 pacientes vs 3,4 eventos/1.000 pacientes-año para placebo [49].

3. CONCLUSION

Los iSGLT2 se vislumbran como una terapia hipoglucemiante revolucionaria a los tratamientos antiguos, sin embargo no debemos verlos como la panacea en el tratamiento de la DT2, ya que a pesar de sus distintos beneficios observados en diferentes estudios, es conveniente mantener una terapéutica integral que incluya el control de peso, alimentación saludable, actividad física y manejo del estrés, individualizando el

tratamiento a cada paciente, teniendo siempre presente los potenciales efectos secundarios que estos fármacos generan.

REFERENCIAS

- [1] Ribola, FA, Cançado, FB, Schoueri, J., Toni, D., Medeiros, VF y Feder, V. (2017). Effects of SGLT2 inhibitors on weight loss in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 21 (1), 199–211.
- [2] Blanco Naranjo, E. G., Chavarría Campos, G. F. y Garita Fallas, Y. M. (2021). Estilo de vida saludable en diabetes mellitus tipo 2. *Revista Médica Sinergia*, 6(2), Artículo e639. doi:10.31434/rms.v6i2.639
- [3] González, V. (2021). Gliflozinas: más que antidiabéticos orales. Una breve revisión de la literatura. *Revista Uruguaya de Cardiología*, 36 .
- [4] Correa-Rotter, R., Rosas-Guzmán, J., Méndez-Durán, A., Sebastián-Díaz, MA, Díaz-Avenidaño, ODC, Mehta-Pravin, R., & Alcocer-Gamba, MA (2022). Documento de consenso sobre el uso de iSGLT2 en pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes. *Gaceta Médica de México* , 158 (M2), M1–M12. doi:10.24875/GMM.M21000595
- [5] Recuperado el 31 de mayo de 2022, de Org.mx website: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/EAP_Diabetes2021.pdf
- [6] Magnitud del sobrepeso y obesidad en México: Un cambio de estrategia para su erradicación SÍNTESIS. (s/f). Recuperado el 1 de junio de 2022, de Gob.mx website: http://bibliodigitalibd.senado.gob.mx/bitstream/handle/123456789/5127/ML_197.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- [7] Del Val F. (2020). Actualización en diabetes tipo 2: nuevas opciones y recomendaciones. *Revista Digital Online NPunto*, 29, 43-69.
- [8] Ibañez Franco E. J., Fretes Ovelar A. M., Duarte Arévalos L. E., Giménez Vázquez F. J., Olmedo Mercado E.F., Figueredo Martínez H.J., Rondelli Martínez L. f., Báez Venialgo E. J. Frecuencia de complicaciones crónicas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en un hospital de tercer nivel. *Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna*, 9, 45 -54.
- [9] Ovalle-Luna, O. D., Jiménez-Martínez, I. A., Rascón-Pacheco, R. A., Gómez-Díaz, R. A., Valdez-González, A. L., Gamiochipi-Cano, M., H. Wachter, N. (2018). Prevalencia de complicaciones de la diabetes y comorbilidades asociadas en medicina familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Gaceta de México*, 155(1). doi:10.24875/gmm.18004486
- [10] López Hernández MA. (2017). Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2), el riñón como objetivo en el control glucémico de la diabetes mellitus tipo 2. *Revista Medicina Interna de México*, 33, 363-371.
- [11] García-Arias MR, Gonzaga-López TI, González-Fernández NC, Guzmán- Ramírez PM y col. (2018). Efecto cardiometabólico de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT2). *Rev. Med Int Méx.*, 34, 924-932
- [12] Irene María Acuña Núñez, Daniela Sofía Padilla Elizondo, Ana Guiselle Rojas Zúñiga. Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 en la insuficiencia cardíaca (2021). *Revista Médica Sinergia*, 16(4):99-126.
- [13] Contreras, Á., Grassi, B., Alfaro, D., González, F., & Ortega, V. (2019). Experiencia de uso de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 en diabéticos tipo 2. *Revista médica de Chile*, 147 (9), 1093–1098. doi:10.4067/s0034-98872019000901093
- [14] Sandoval, B., & Vallejo, S. (2020). Mecanismos de acción de los inhibidores de cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 - SGLT2: Más allá del control de la glicemia. *Revista Colombiana de Cardiología*, (27), 22–25.
- [15] Garnica-Cuéllar, J. C., Lavalle-González, F. J., Magaña-Serrano, J. A., Almeda-Valdés, P., Cetina-Canto, J. A., Chávez-Iñiguez, J. S., Sánchez-Pedraza, V. (2022). Documento de consenso sobre el uso de los iSGLT2 en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Gaceta de México*, 158(71), 1 – 14.
- [16] Vargas Delgado, A. P., Requena Ibañez, J. A., Santos-Gallego, C. G., & Badimon, J. J. (2020). ¿Son los inhibidores del receptor SGLT2 fármacos antidiabéticos o cardiovasculares? *Clinica e Investigacion En Arteriosclerosis: Publicación Oficial de La Sociedad Española de Arteriosclerosis*, 33(1), 33–40.
- [17] Zhou, X., Ye, X., Guo, X., Liu, D., Xu, J., Hu, F., Zhai, Y., Gao, Y., Xu, X., Dong, Z. y He, J. (2021). Safety of SGLT2 Inhibitors: A Pharmacovigilance Study from 2013 to 2021 Based on FAERS. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.766125>.
- [18] Hernández Rodríguez, J., Arnold Domínguez, Y., Moncada Espinal, M. O. (2021). Inhibidores del cotransportador de sodio - glucosa tipo 2 en el tratamiento en la diabetes mellitus. *Revista Médica Sinergia*, 31(3):e250.
- [19] Orozco Beltrán, D. (2018). Nuevas opciones farmacológicas para el tratamiento de la diabetes tipo 2. *Revista clínica de medicina familiar*, 11(3), 122-124.
- [20] Álvarez-Guisasola, F., Orozco-Beltrán, D., Cebrián-Cuenca, A. M., Ruiz Quintero, M. A., Angullo Martínez, E., Ávila Lachica, L., Cos Claramunt, F. X. (2019). Manejo de la hiperglucemia con fármacos no insulínicos en pacientes adultos con diabetes tipo 2. *Atencion primaria*, 51(7), 442–451.

- [21] Ribola F.B., Cancado J.H.M., Shoueri V.F., De Toni V.H.R., Medeiros D. (2017). Effects of SGLT2 inhibitors on weight loss in patients with type 2 diabetes mellitus. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 21, 199 – 201.
- [22] Brito, M., Payares, C. (2017). Informe de Posicionamiento Terapéutico de empagliflozina (Jardiance®) en diabetes mellitus tipo 2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, (3).
- [23] Brito, M., Payares, C. (2017). Informe de Posicionamiento Terapéutico de canagliflozina (Invokana®) en diabetes mellitus tipo 2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, (3).
- [24] Edición 2021 del Libro de Medicamentos del Compendio Nacional de Insumos para la Salud, Edición (2021, 26 de abril) (México). Diario Oficial de la Federación. Recuperado de http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5616775&fecha=26/04/2021&print=true.
- [25] Human medicines European public assessment report (EPAR): Edistride, dapagliflozin, Diabetes Mellitus, Type 2, Date of authorisation: 09/11/2015, Revision: 9, Status: Authorised. (2019). *Case Medical Research*. doi:10.31525/cmr-4efdc8.
- [26] Brito, M., Payares, C. (2019). Informe de Posicionamiento Terapéutico de ertugliflozina (Steglatro®) en diabetes mellitus tipo 2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- [27] Rubio-Almanza, M., Cámara-Gómez, R. y Merino-Torres, J. F. (2019). Obesidad y diabetes mellitus tipo 2: también unidas en opciones terapéuticas. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 66(3), 140–149.
- [28] González Hoyos I., Monkowski M., Forrester M., Trimarchi H. (2020). Inhibidores de Los Sglt2: Efectos Renales, Extrarenales y Nuevas Perspectivas. *Revista Nefrología Argentina*, 18 (2).
- [29] Kario, K., Okada, K., Murata, M., Suzuki, D., Yamagiwa, K., Abe, Y., ... Hoshide, S. (2020). Effects of luseogliflozin on arterial properties in patients with type 2 diabetes mellitus: The multicenter, exploratory LUSCAR study. *The Journal of Clinical Hypertension*, 22(9), 1585–1593.
- [30] Eusko Jaurlaritza, Gobierno Vasco. (2020). Revisión de las gliflozinas: Nuevas evidencias y lugar en terapéutica. *Infac*, 28; (4).
- [31] Kario, K., Okada, K., Murata, M., Suzuki, D., Yamagiwa, K., Abe, Y., Usui, I., Tsuchiya, N., Iwashita, C., Harada, N., Okawara, Y., Ishibashi, S. y Hoshide, S. (2020). Effects of luseogliflozin on arterial properties in patients with type 2 diabetes mellitus: The multicenter, exploratory LUSCAR study. *The Journal of Clinical Hypertension*, 22(9), 1585–1593.
- [32] Kitada M, Hirai T, Koya D. (2020). Significance of SGLT2 inhibitors: lessons from renal clinical outcomes in patients with type 2 diabetes and basic researches. *Diabetology International*, 11(3), 245–51.
- [33] Xin, Y., Guo, Y., Li, Y., Ma, Y., Li, L. y Jiang, H. (2019). Effects of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on serum uric acid in type 2 diabetes mellitus: A systematic review with an indirect comparison meta-analysis. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 26(2), 421–426. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.11.013>.
- [34] Buitrago Sandoval, A. F. y Sánchez Vallejo, C. A. (2020). Mecanismos de acción de los inhibidores de cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 SGLT2: Más allá del control de la glicemia. *Revista Colombiana de Cardiología*, 27, 22–25.
- [35] Mesa, G., Montes, JE y Juanatey, G. (2020). El futuro en investigación y qué esperar de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 -i-SGLT2-. *Revista Colombiana de Cardiología*. 27, 40–44.
- [36] Morales-Olvera D., Obregón-Aguilar A., Pérez-Mendoza MT., Zanabria-Giles P., Fanghanel-Salmón G., Sánchez-Reyes L. (2007). iSGLT2 y su potencial efecto nefroprotector en pacientes con diabetes mellitus 2. *Medicina Interna de México*, 33(4), 503-510.
- [37] Salinas Lezama, E., Seniscal Arredondo, D., Alarcón Sotelo, A., Díaz-Greene E.J., Rodríguez Weber, L.F. (2019). Efectos nefrológicos de los SGLT2. ¿Qué sabemos hasta ahora? *Medicina Interna de México*, 35 (3), 379 -388.
- [38] García Arias, R.M., Gonzaga López, T.I., González Fernández, N.C., Guzmán Ramírez, P.M., Ángeles Acuña, A., Enríquez Peregrino, K.G., Hintze de León, J.C., Marín Reyes, A.H., Cedillo Rivera E. (2018). Efecto cardiometabólico de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT2). *Medicina Interna de México*, 34(6), 924-932.
- [39] Monge Morales, L. F. y Muñoz Leal, J. P. (2019). Uso de inhibidores del cotransportador sodio glucosa - 2 como tratamiento adyuvante a la insulina en pacientes diabéticos tipo 1. *Revista Médica Sinergia*, 4(10), Artículo e281. <https://doi.org/10.31434/rms.v4i10.281>.
- [40] Solano, J. N. y Ku, C. H. C. (2020). Actualización del efecto de los antihiperglicemiantes en la función renal en diabetes mellitus tipo 2. *Acta Médica Costarricense*, 60(2).
- [41] Gippini, A. y Prado, A. (2019). Estudios con moléculas de la misma clase pero con diseños distintos ofrecen resultados diferentes: EMPA-REG, CANVAS y DECLARE. *Revista Española de Cardiología*, 72(12), 1095–1096.
- [42] Mahaffey, K. W., Jardine, M. J., Bompont, S., Cannon, C. P., Neal, B., Heerspink, H. J. L., Charytan, D. M., Edwards, R., Agarwal, R., Bakris, G., Bull, S., Capuano, G., de Zeeuw, D., Greene, T., Levin, A., Pollock, C., Sun, T., Wheeler, D. C., Yavin, Y., Perkovic, V. (2019). ¿El efecto cardio y nefroprotector de la canagliflozina beneficia exclusivamente a población en prevención secundaria (PS) o se extiende también a pacientes en prevención primaria (PP)? *Circulation*, 140(9), 739–750.
- [43] González Gálvez, G., Castro Martínez, M.G. (2021). Seguridad cardiovascular de los medicamentos antidiabéticos. *Medicina Interna de México*, 37(2), 244-255.
- [44] Esteban-Jiménez, O., Navarro-Pemán, C. y Urieta-González, L. (2018a). Seguridad de los iSGLT-2. Revisión de las reacciones adversas notificadas a nivel nacional. *Medicina de Familia. SEMERGEN*, 44(1), 23–29.

- [45] Hernández Rodríguez, J., Arnold Domínguez, Y., Moncada Espinal, O.M. (2020). Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el tratamiento de la diabetes mellitus. *Revista Cubana Endocrinología*, 31(3).
- [46] Vázquez, F. (2019). Infecciones urinarias asociadas al uso de iSGLT-2. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes*, 53(2), 77. <https://doi.org/10.47196/diab.v53i2.148>.
- [47] Esteban-Jiménez, O., Navarro-Pemán, C. y Urieta-González, L. (2018). Seguridad de los iSGLT-2. Revisión de las reacciones adversas notificadas a nivel nacional. *Medicina de Familia. SEMERGEN*, 44(1), 23–29.
- [48] García-García, A., Galeano-Valle, F., Nuevo-González, J. A. y Demelo-Rodríguez, P. (2020). Gangrena de Fournier e inhibidores de la SGLT2: a propósito de un caso. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 67(6), 423–425.
- [49] Marco Tejón, E. (2020) Gliflozinas: no todo es seguridad cardiovascular. *Volentín Farmaterapeurico de Castilla –La Mancha*, 21(1).

Correo de autor: misael.adm.med1@gmail.com