



Los inhibidores del cotransportador SGLT2 en el control del daño cardiovascular y renal asociado a la diabetes: un nuevo paradigma en el tratamiento del paciente diabético

Francis B Gabbai,¹ Jesús Enrique Romero Baranzini²

Resumen

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2) representan una nueva modalidad de tratamiento para los pacientes con diabetes mellitus. Estos agentes bloquean el mecanismo más importante para la reabsorción de glucosa a nivel renal, promoviendo la pérdida de grandes cantidades de glucosa en orina. La diuresis osmótica asociada a estos agentes conduce a un aumento del hematocrito, un descenso de la presión arterial sistólica y diastólica, y la pérdida de peso. Estudios a largo plazo (EMPA-REG, CANVAS) han mostrado que estos fármacos reducen el riesgo relativo de complicaciones cardiovasculares (muerte por causa cardiovascular, infarto del miocardio no letal, accidente vascular cerebral, hospitalización por insuficiencia cardiaca), así como de complicaciones renales (aumento de la proteinuria, progresión de la enfermedad renal, nefropatía de reciente inicio). Su uso se asocia a aumento en la frecuencia de infecciones tanto bacterianas como micóticas del tracto genitourinario, y con uno de ellos (canagliflozina) existe un posible aumento en el número de amputaciones y fracturas. Estos medicamentos no producen hipoglucemias, pero se han reportado casos de cetoacidosis. El perfil y las características de los inhibidores del SGLT2 constituyen, sin duda alguna, beneficios importantes para el manejo y supervivencia de los pacientes diabéticos.

Palabras clave: Inhibidores del SGLT2, diabetes mellitus, complicaciones cardiovasculares, complicaciones renales.

Summary

The inhibitors of the sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) provide a novel therapeutic approach for the management of patients with diabetes mellitus. These agents inhibit the reabsorption of glucose in the proximal tubule and promote significant losses of glucose in the urine. The osmotic diuresis associated with these agents leads to increases in hematocrit, reductions in systolic and diastolic blood pressure and weight loss. Long term studies (EMPA-REG and CANVAS) have demonstrated significant reductions in the relative risk of major cardiovascular complications (death due to cardiovascular cause, non-lethal myocardial infarction, stroke, hospitalization due to congestive heart failure) and of renal complications (new onset nephropathy, progression of renal disease and albuminuria). These agents are associated with increased risk of genitourinary infections, both bacterial and fungal, and one of them (canagliflozin) with increased risk of amputation and bone fractures. Hypoglycemia is unlikely with these agents; however, there are reports of keto-acidosis. The profile and benefits associated with SGLT2 inhibitors make these agents an ideal drug for the management and reduction of the complications associated with diabetes mellitus.

Key words: SGLT2 inhibitors, diabetes mellitus, cardiovascular complications, renal complications.

www.medicgraphic.org.mx

¹ Departamento de Medicina, VA San Diego Healthcare System y Universidad de California, San Diego.

² Departamento de Nefrología, Centro Médico "Dr. Ignacio Chávez" del ISSSTE, Hermosillo, Sonora, México.

Correspondencia:

Francis B Gabbai, M.D.

Correo electrónico: fgabbai@ucsd.edu

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medicgraphic.com/actamedica>

La frecuencia de pacientes con diabetes mellitus va en incremento en todos los países del mundo. Con base en la información proporcionada por la Organización Mundial de la Salud, existen hoy en día aproximadamente 422 millones de pacientes con diabetes mellitus; de ellos, 90% tiene diabetes mellitus de tipo 2.¹ Al mayor número de pacientes con diabetes mellitus se asocia un aumento muy importante de aquéllos con complicaciones de esta enfermedad. Entre éstos, sabemos que el número de diabéticos que alcanzan las fases terminales de la insuficiencia renal y requieren de tratamiento dialítico gira alrededor de 700,000 pacientes en los EUA. Esta cifra continúa subiendo a pesar de las campañas para el control de la glucemia y el uso de fármacos que reducen la actividad del sistema renina-angiotensina, tales como los inhibidores de la enzima conversora y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II.

Así como hemos sido testigos de un gran incremento en el número de pacientes diabéticos, los últimos 20 a 30 años han visto un aumento muy importante en el número de medicamentos para el control de la glucosa, específicamente para pacientes con diabetes de tipo 2.² Dentro del grupo de drogas de más reciente aprobación se encuentran los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). El mecanismo de acción de estos fármacos es muy innovador y se basa en la reducción de la reabsorción de glucosa a nivel renal, con el consecuente aumento de su excreción urinaria.³⁻⁵ Estudios multicéntricos con gran número de pacientes seguidos por varios años demuestran la utilidad de estos fármacos para el control de la glucosa y de las complicaciones cardiovasculares y renales asociadas a la diabetes.⁶⁻⁸ El análisis del mecanismo de acción de estos fármacos, los cambios fisiológicos asociados a su uso, así como los resultados de estos estudios multicéntricos constituyen el motivo de esta publicación.

MECANISMO FISIOLÓGICO DE REABSORCIÓN DE LA GLUCOSA A NIVEL RENAL

Debido a su bajo peso molecular, la glucosa es filtrada libremente a nivel del capilar glomerular y entra a la luz del túbulo proximal, donde es reabsorbida mediante el cotransportador sodio-glucosa, que se encuentra localizado en el borde en cepillo de la célula del túbulo proximal.^{4,5} Existen dos tipos de cotransportadores sodio-glucosa; el tipo 1 (SGLT1) se encuentra localizado en las porciones distales del túbulo contorneado proximal y tiene como característica el acoplar dos moléculas de sodio con una molécula de glucosa. Este transportador es de alta afinidad y baja capacidad, y se estima que reabsorbe aproximadamente el 10% de la carga filtrada.⁹ El transportador de tipo 2 (SGLT2) se localiza en las porciones más proximales

del túbulo contorneado proximal, acopla una molécula de sodio con una molécula de glucosa; es de baja afinidad pero alta capacidad, lo cual significa que la mayor parte de la reabsorción de glucosa (alrededor el 90%) se lleva a cabo a través de este transportador.^{5,9} Una vez dentro de la célula y con la ayuda del transportador GLUT, localizado en la porción basal de la misma, la glucosa pasa al espacio peritubular y de ahí al interior del capilar peritubular, donde se reintegra a la circulación general. Por su parte, el sodio abandona la célula a través de la bomba de sodio-potasio, misma que se encuentra localizada en la parte basal de la célula. La actividad de estos transportadores permite en sujetos sanos la reabsorción de glucosa hasta un nivel aproximado de 250 mg/dL; por arriba de ello, la concentración de glucosa en el túbulo excede la capacidad de reabsorción y el exceso de glucosa se elimina en la orina misma, lo que es detectado clínicamente con facilidad como glucosuria. La presencia de glucosuria, a través de su efecto osmótico, genera pérdida de agua y sodio en orina.

HIPERFILTRACIÓN COMO MECANISMO DE DAÑO RENAL EN DIABETES MELLITUS

La presencia de hiperglucemia y descontrol metabólico en pacientes, así como en ratas con diabetes experimental, se asocian a un aumento importante de la filtración glomerular y del tamaño de los riñones.^{10,11} Estudios de micropunción en ratas con diabetes experimental han mostrado que incrementos en el flujo plasmático por nefrona y en el gradiente de presión hidrostática transcapilar glomerular debidos a vasodilatación de la arteriola aferente constituyen los componentes hemodinámicos responsables del incremento de la filtración glomerular. Asimismo, estos estudios experimentales han mostrado que el alza de la presión capilar glomerular juega un papel primordial en la generación de esclerosis glomerular y pérdida progresiva de nefronas funcionantes. La esclerosis y daño glomerular pueden ser mitigados con el uso de agentes bloqueadores del sistema renina-angiotensina (inhibidores de la enzima conversora y bloqueadores de los receptores de angiotensina II) a través de su capacidad de dilatar la arteriola eferente y reducir la presión intracapilar glomerular. Estos hallazgos experimentales respecto a la utilidad de los bloqueadores del sistema renina-angiotensina como agentes capaces de reducir el daño renal constituyen la base de los estudios clínicos que demuestran el beneficio de estos medicamentos para disminuir la progresión de la enfermedad renal en pacientes con nefropatía diabética.¹²⁻¹⁵

El aumento de la presión capilar glomerular en ratas diabéticas se debe en gran parte a vasodilatación de la arteriola aferente. El mecanismo responsable de esta vasodilatación ha sido motivo de múltiples estudios; hoy en día existen dos

teorías para explicar este fenómeno (*Figura 1*). La primera se enfoca en la presencia de alteraciones neurohumorales como factor responsable de esta vasodilatación (*Figura 1A*). A consecuencia de la vasodilatación aferente, se produce un aumento del flujo plasmático y de la presión capilar glomerular, con la consecuente elevación de la filtración glomerular. Este incremento de la filtración glomerular trae consigo un alza de la carga filtrada del túbulos proximal. Esto conduce a hipertrofia de la célula tubular y a una mayor reabsorción tubular de sodio y glucosa, gracias a una subida significativa de la actividad del SGLT2 —y probablemente, del SGLT1 también—. Este aumento de la reabsorción tubular de sodio debido a la hipertrofia de la célula tubular proximal disminuye la llegada de sodio a la mácula densa. Esta reducción en el aporte de sodio a la mácula densa incrementa la filtración glomerular al inhibir la actividad del sistema retroalimentario tubuloglomerular, mecanismo cuya función primordial es ajustar la filtración glomerular con base en la llegada de cloruro de sodio a la mácula densa o porción terminal de la rama ascendente del asa de Henle. En resumen, una alteración primaria a nivel glomerular es responsable de la elevación de la filtración glomerular y la hipertrofia de la célula proximal tubular.

Estudios realizados por Volker Vallon, Scott Thomson y sus colaboradores en los últimos 10 a 15 años han cues-

tionado esta secuencia de eventos y han propuesto un mecanismo diferente que se centra en un papel primordial del incremento de la glucosa a nivel tubular como estímulo para la hipertrofia de la célula tubular proximal (*Figura 1B*).^{16,17} Con base en esta teoría, la hiperglucemia intratubular promueve la hipertrofia de la célula tubular proximal misma, que se asocia a un aumento muy significativo en la reabsorción proximal de sodio. Este incremento disminuye el aporte de cloruro de sodio a nivel de la mácula densa. Esto inhibe la actividad del sistema retroalimentario tubuloglomerular, lo que se traduce en vasodilatación de la arteriola aferente, elevación del flujo plasmático y de la presión capilar glomerular, y por consiguiente, de la filtración glomerular. Según esta teoría, la alteración primaria es la hipertrofia tubular, y el aumento de la filtración glomerular es consecuencia de esta.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SGLT2

Tomando en cuenta que la hiperglucemia asociada con la diabetes conduce a un aumento del cotransportador SGLT2 e hipertrofia de la célula tubular proximal, es fácil apreciar que la administración de un inhibidor específico de este cotransportador va a producir cambios importantes

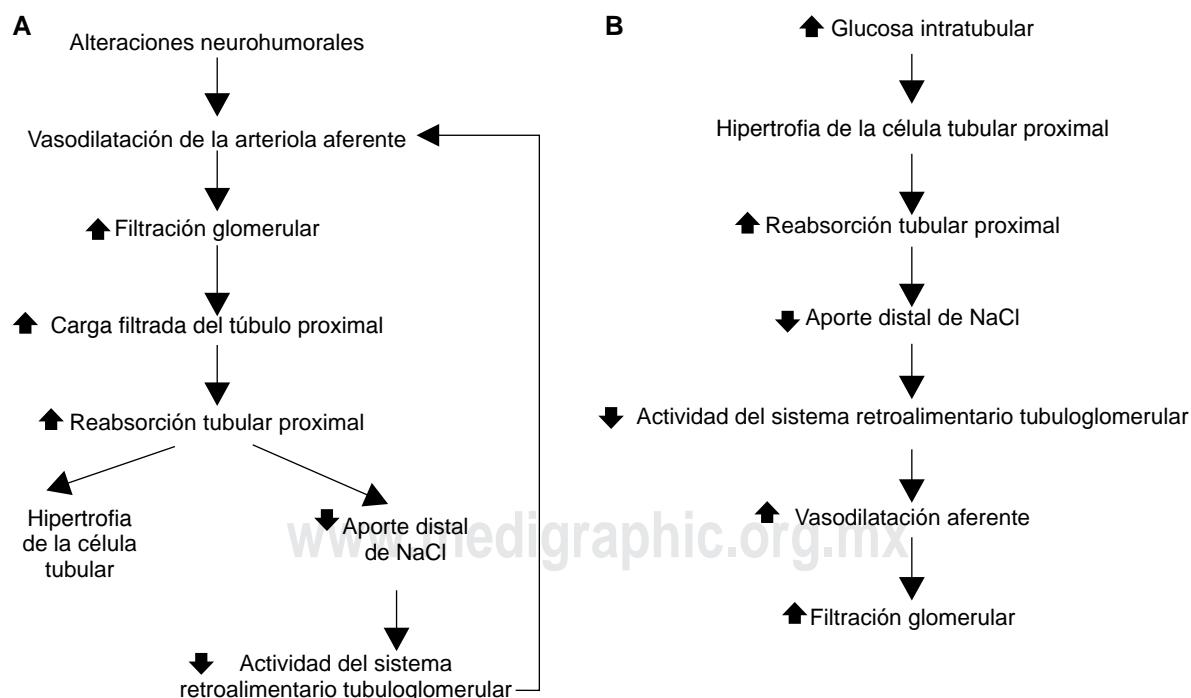


Figura 1: Mecanismos propuestos para explicar la hiperfiltración en modelos experimentales de diabetes mellitus.

a nivel renal y sistémico a través de múltiples mecanismos (*Figura 2*).⁵

Cambios a nivel renal

La inhibición de la reabsorción de glucosa produce un incremento muy importante de la excreción urinaria de glucosa. Esta glucosuria y el efecto osmótico asociado reducen la reabsorción de sodio y agua, aumentan el aporte de cloruro de sodio a la mácula densa, activan el sistema retroalimentario tubuloglomerular, con la consecuente vasoconstricción aferente y disminución de la filtración glomerular. Esta última ha sido documentada tanto en forma aguda como en estudios clínicos a largo plazo.^{7,17-19} De manera similar, esta diuresis osmótica eleva el volumen urinario de manera importante. Investigaciones en pacientes diabéticos muestran incrementos promedio de dos o tres veces el volumen urinario en 24 horas (cuatro litros) alcanzando valores hasta de siete litros en 24 horas. Asimismo, este aumento en la diuresis eleva la excreción de sodio en orina en un rango de 15 g/24 horas. Es importante recalcar que la inhibición del cotransportador SGLT2 se asocia a un alza de la actividad del cotransportador SGLT1, que se encuentra localizado en la porción más distal del túbulos contorneado proximal, lo que evita la pérdida absoluta de la glucosa filtrada a nivel glomerular.^{20,21} Este incremento

en la función del cotransportador SGLT1, así como la incapacidad de los inhibidores del cotransportador SGLT2 de bloquear el 100% de su función, explica en parte la ausencia de hipoglucemia asociada al uso de estos fármacos. Efectivamente, los estudios clínicos a largo plazo han corroborado que el empleo de estos agentes como tratamiento único de la diabetes mellitus no conduce a hipoglucemia como efecto colateral importante.⁶⁻⁸ Este hecho se basa en dos factores: por un lado, la disminución de los valores circulantes de insulina al corregir la hiperglucemia; y por otro, la capacidad de mantener la reabsorción de glucosa cuando ésta alcanza valores por debajo del transporte máximo, evitando de esta manera pérdida de glucosa en orina en presencia de hipoglucemia.

Tomando en cuenta que la eficacia de estos inhibidores depende de la carga filtrada de glucosa a nivel del túbulos proximal, es importante analizar el impacto de una disminución progresiva de la filtración glomerular como factor limitante de la respuesta a estos medicamentos. Petrykiv y su grupo evaluaron el efecto de dapagliflozina a dosis de 10 mg al día en pacientes con enfermedad renal y valores de filtración glomerular estimada mayores de 90 mL/min, entre 60-90 mL/min y entre 45 y 60 mL/min.²² Estos estudios muestran que, con independencia del valor de la filtración glomerular, el fármaco es igualmente eficaz en reducir la hemoglobina glucosilada, la presión arterial y la

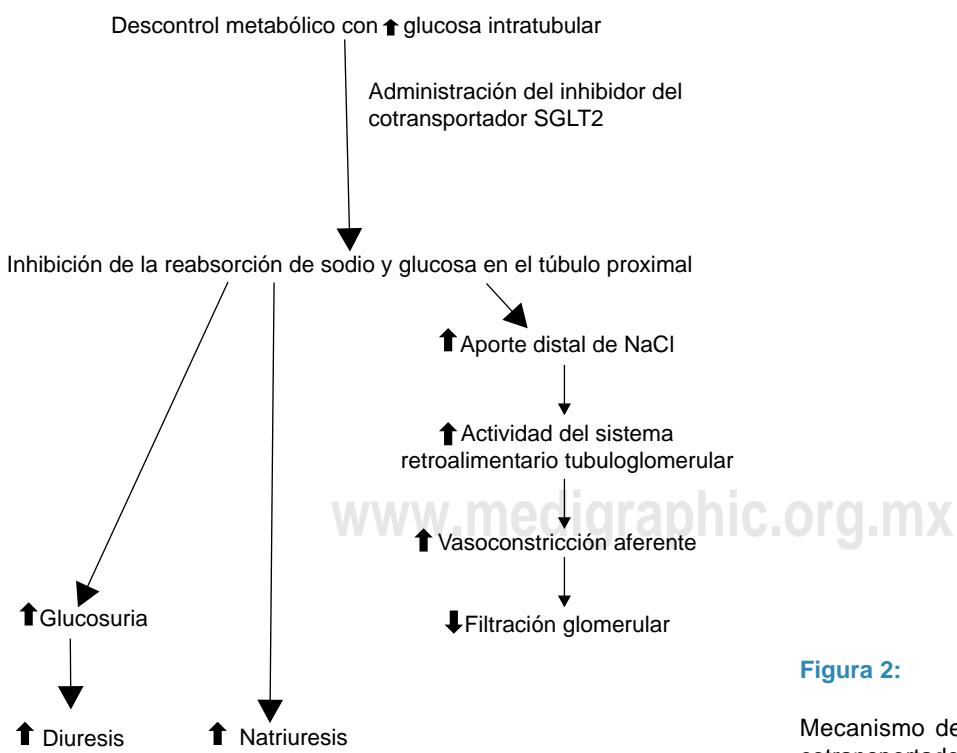


Figura 2:

Mecanismo de acción de los inhibidores del cotransportador SGLT2.

albuminuria. Con bases en estos y otros trabajos, la agencia de alimentos y medicamentos de los EUA (FDA) aprobó el uso de estos fármacos para pacientes con filtración glomerular estimada mayor a 45 mL/min. Cabe resaltar que por debajo de estos valores de filtración glomerular, la eficacia de estos medicamentos disminuye de manera muy significativa, dada la reducción de la carga filtrada de glucosa.

Cambios a nivel sistémico

A) Corrección de la hiperglucemia

El uso de los bloqueadores del cotransportador SGLT2 a través del incremento en la excreción urinaria de glucosa reduce de manera aguda y crónica los niveles de glucosa sérica. Esta disminución de la glucemia trae como beneficio un descenso de los valores de hemoglobina glucosilada. Estudios clínicos han mostrado reducción de la hemoglobina glucosilada en el rango de 0.5-1.5 g% dependiendo de la dosis y el bloqueador utilizado (dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina).²³ Investigaciones a largo plazo (cuatro a seis años) muestran que la eficacia de estos fármacos y el control metabólico asociado se mantienen a través del tiempo.^{6-8,19}

Una consecuencia indirecta del mecanismo de acción de estos fármacos es una pérdida calórica importante por vía urinaria. Estudios clínicos muestran que esta alcanza rangos de hasta 600 Kcal al día, y esto se asocia a reducción del peso corporal.¹⁸ Esta disminución de peso distingue a estos medicamentos y los diferencia de un número importante de los otros fármacos hipoglucemiantes, cuyo uso se asocia a aumento del peso corporal, mismo que puede contribuir a complicar el manejo del paciente diabético a largo plazo.

B) Disminución de la presión arterial sistémica

Estudios clínicos a corto y largo plazo han corroborado que los inhibidores del cotransportador SGLT2 se asocian a reducción significativa de la presión arterial, tanto sistólica como diastólica. Resultados obtenidos en pacientes diabéticos estudiados en fase temprana (dos semanas) o más tardía (seis meses) muestran que en la fase temprana existe una correlación directa entre los niveles de glucosuria y el descenso en la presión arterial sistólica, mientras que en las fases más tardías la relación se establece con la pérdida urinaria de sodio.¹⁸ Independientemente del mecanismo responsable, la baja de la presión arterial confiere una gran ventaja para el manejo de los pacientes diabéticos, quienes por su enfermedad de base y su tendencia al sobrepeso son con frecuencia hipertensos, lo que favorece de manera significativa sus complicaciones cardiovasculares.²⁴

C) Aumento del hematocrito

El uso de los inhibidores del cotransportador SGLT2 se asocia a un incremento en los valores del hematocrito. Este se observa de manera temprana; es decir, en las primeras semanas después del inicio del tratamiento, y persiste a lo largo del mismo.¹⁹ Este hallazgo se ha relacionado con una contracción del volumen extracelular asociada a la diuresis osmótica inducida por estos fármacos. Llama la atención que este fenómeno se mantenga a largo plazo, a diferencia de lo que se observa, por ejemplo, con la administración crónica de diuréticos, misma que no induce cambios significativos en el hematocrito.

RESULTADOS DE ESTUDIOS CLÍNICOS A LARGO PLAZO

La *Tabla 1* resume los hallazgos de dos grandes estudios prospectivos, multicéntricos, doble ciego y a largo plazo publicados hasta la fecha.⁶⁻⁸ Éstos analizan el efecto de dos diferentes inhibidores del SGLT2 en las complicaciones cardiovasculares y renales en pacientes con diabetes tipo 2. El EMPA-REG incluyó 7,020 pacientes seguidos por 3.1 años bajo tratamiento con empagliflozina a dosis de 10 a 25 mg al día; el CANVAS combinado con CANVAS-R incluyó 10,142 pacientes seguidos por un periodo de dos (CANVAS-R) a 5.2 años y tratados con canagliflozina a dosis de 100 a 300 mg al día. Ambos trabajos mostraron resultados muy similares, con beneficios muy importantes en cuanto a reducción de las complicaciones cardiovasculares y renales. Por lo que respecta a complicaciones cardiovasculares, ambas investigaciones muestran una disminución del riesgo relativo de la combinación de eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, infarto al miocardio no letal y accidente vascular cerebral), muerte por causa cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardiaca o infarto al miocardio letal o no letal. Una diferencia en las complicaciones cardiovasculares entre los dos estudios es un aumento en el número de accidentes vasculares cerebrales en el EMPA-REG, mismo que no se demostró en el CANVAS. En cuanto a las complicaciones renales, ambos estudios mostraron una reducción muy significativa en proteinuria, nefropatía de reciente inicio o deterioro de la función renal, con o sin el inicio de tratamiento sustitutivo.

Si bien los resultados obtenidos en estos dos trabajos son muy similares, una diferencia importante entre los dos es la detección de un incremento en el número de amputaciones en CANVAS, mismo que no se observó en EMPA-REG. No existe hasta la fecha ningún mecanismo claro para explicar esta diferencia y se desconoce si se debe a mecanismos farmacológicos tales como la selectividad

Tabla 1: Resultados de los estudios clínicos a largo plazo con inhibidores del cotransportador SGLT2.

	EMPA-REG	CANVAS
Número de pacientes	7,020	10,142
Edad (años)	63.2	63.3
Duración de la diabetes (años)	-	13.5
Índice de masa corporal (kg/m ²)	30.5	32
Hemoglobina glucosilada basal (%)	8.0	8.2
Enfermedad cardiovascular previa (%)	99.5	65.6
Seguimiento (años)	3.1	6.0 2.0 (CANVAS R)
eFG (mL/min/1.73 m ²)	83.1	76.5
Complicaciones cardiovasculares		
• Muerte CV, IM no letal, AVC	↓ 14% RR	↓ 14% RR
• Muerte por causa CV	↓ 38% RR	↓ 13% RR
• Hospitalización por insuficiencia cardíaca	↓ 35% RR	↓ 33% RR
• IM letal/no letal	↓ 13% RR	↓ 15% RR
• AVC no letal	↓ 24% RR	↓ 10% RR
Complicaciones renales		
• Nefropatía de inicio reciente o deterioro de la función renal	↓ 39% RR	↓ 27% RR
• Pérdida del 40% de la función renal o inicio de tratamiento sustitutivo	↓ 44% RR	↓ 40% RR

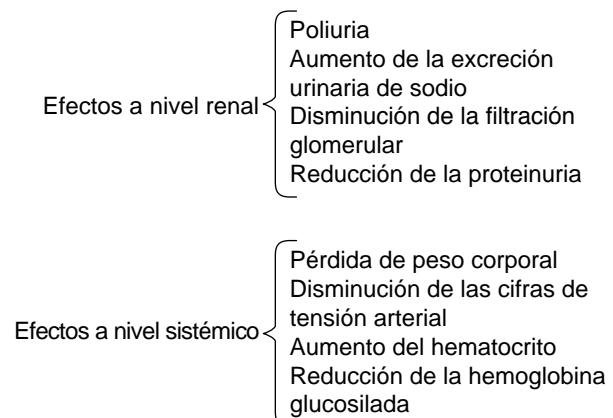
RR = riesgo relativo; eFG = filtración glomerular estimada; CV = cardiovascular; IM = infarto al miocardio; AVC = accidente vascular cerebral.

mucho mayor de empagliflozina para inhibir el SGLT2 o el posible efecto de canagliflozina sobre SGLT2 y SGLT1. Fuera de esta diferencia en amputaciones y algunas otras en cuanto a una elevación del riesgo de fractura en un subgrupo de pacientes tratados con canagliflozina, se puede decir que el perfil de efectos colaterales es muy similar para ambos medicamentos.

Los resultados de estos dos estudios constituyen la primera evidencia de que agentes para el control de la diabetes disminuyen las complicaciones cardiovasculares y renales asociadas a esta enfermedad. Este hallazgo, de ser corroborado por otros estudios — que incluyen el CREDENCE (efecto de la canagliflozina en complicaciones renales en 4,200 pacientes diabéticos con nefropatía), el Dapa-HF (efecto de la dapagliflozina sobre la incidencia de deterioro de la insuficiencia cardíaca o muerte cardio-

Tabla 2: Factores potenciales involucrados en la protección cardiovascular de los inhibidores del SGLT2.

- ↓ Hemoglobina glucosilada
- Efecto benéfico sobre el perfil de lípidos
- ↓ Presión arterial
- Pérdida de peso
- Disminución del estrés oxidativo
- Disminución de la inflamación y la fibrosis del miocardio
- Disminución del volumen circulante
- Inhibición del intercambiador sodio-hidrógeno con disminución del contenido intracelular de sodio y calcio
- Aumento de la secreción de glucagón, incremento de la generación de cetonas y elevación de sus usos como sustrato energético

**Figura 3:** Hallazgos clínicos asociados al uso de inhibidores del SGLT2.

vascular en 4,500 pacientes con insuficiencia cardíaca), el DAPA-CKD (efecto de la dapagliflozina en eventos renales y mortalidad cardiovascular en 4,000 pacientes con enfermedad renal crónica), el DECLARE-TIMI58 (efecto de la dapagliflozina en eventos cardiovasculares) y, finalmente, un estudio con empagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica con y sin diabetes mellitus tipo 2— será de gran importancia, ya que, a pesar de que contamos con hipoglucemiantes desde hace más de 50 años, ninguno de estos medicamentos había podido demostrar protección cardiovascular o renal.²⁵

Los beneficios asociados a los inhibidores del SGLT2 han generado mucho interés entre los investigadores, quienes han planteado una multiplicidad de posibilidades para explicarlos. La *Tabla 2* resume los factores o mecanismos

propuestos para explicar la protección cardiovascular asociada a los inhibidores del SGLT2, mismos que incluyen factores hemodinámicos, metabólicos y energéticos.²⁶⁻²⁹ Es probable que cada uno de estos factores, ya sea en forma individual o combinada, modifique a través del tiempo los agentes responsables del daño vascular, miocárdico y renal.

Vale la pena mencionar que estos resultados tan positivos han llevado a varios investigadores a proponer estudios encaminados a evaluar el posible beneficio de estos inhibidores del SGLT2 como tratamiento para pacientes con insuficiencia cardiaca en presencia (y aun en ausencia) de diabetes mellitus.²⁶

EFFECTOS SECUNDARIOS ASOCIADOS AL USO DE INHIBIDORES DEL SGLT2

Los inhibidores del SGLT2 son, en general, muy bien tolerados. Debido al aumento muy importante de la glucosuria, su uso se asocia a un incremento en las infecciones del tracto genitourinario. Estas pueden ser de tipo bacteriano o micótico, como la balanitis y la vulvovaginitis.³⁰⁻³³

Como ya se mencionó, el riesgo de hipoglucemias es mínimo cuando se usan como agentes únicos, pero es muy importante tomar en cuenta el hecho de que su uso se asocia a un incremento en casos de cetoacidosis. Si bien esta complicación es rara en pacientes con diabetes de tipo 2, especialmente cuando están bien controlados, existen reportes de cetoacidosis en pacientes normoglicémicos tratados con inhibidores del SGLT2. Un aumento en la secreción de glucagón asociada al uso de estos fármacos, con la consecuente elevación en la generación de cuerpos cetónicos, constituye el mecanismo que se ha propuesto para explicar esta grave complicación.³⁴

La diuresis y natriuresis que se presentan con los inhibidores del SGLT2 conducen a un descenso de la presión arterial. Es importante recordar este hecho, sobre todo en pacientes en tratamiento con diuréticos y/o bloqueadores del sistema renina-angiotensina (SRA) (inhibidores de la enzima conversora o bloqueadores de los receptores de angiotensin II), en quienes la combinación de estos fármacos (inhibidor del SGLT2 + diurético + bloqueador del SRA) puede producir hipotensión y daño renal agudo. El monitoreo cuidadoso de las cifras de tensión arterial al iniciar el tratamiento con estos medicamentos hipoglucemiantes, así como el ajuste del diurético y/o el bloqueador del SRA previenen con facilidad esta complicación.

Finalmente, existen reportes aislados de cáncer en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2, aunque no se ha establecido una clara asociación con estos medicamentos.³⁵

En resumen, los inhibidores del SGLT2 constituyen un mecanismo innovador de gran potencial para el control

metabólico de los pacientes con diabetes mellitus y para el manejo de las complicaciones cardiovasculares y renales asociadas a esta enfermedad. Su uso constituye una nueva era en el manejo de estos pacientes, la cual traerá consigo avances importantes en su esperanza y calidad de vida.

Agradecimientos: A Bunna Suy por su apoyo en la elaboración de este manuscrito.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. *Diabetes mellitus*. Fact sheet N° 138. 2016. [Accessed 18 October 2016] Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs138/en/>
2. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014; 383 (9922): 1068-1083.
3. Raskin P. Sodium-glucose cotransporter inhibition: therapeutic potential for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013; 29 (5): 347-356.
4. Jung CH, Jang JE, Park JY. A novel therapeutic agent for type 2 diabetes mellitus: SGLT2 inhibitor. *Diabetes Metab J*. 2014; 38 (4): 261-273.
5. Novikov A, Vallon V. Sodium glucose cotransporter 2 inhibition in the diabetic kidney: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016; 25 (1): 50-58.
6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373 (22): 2117-2128.
7. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375 (4): 323-334.
8. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377 (7): 644-657.
9. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14 (1): 5-14.
10. De Nicola L, Gabai FB, Liberti ME, Sagliocca A, Conte G, Minutolo R. Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors and prevention of diabetic nephropathy: targeting the renal tubule in diabetes. *Am J Kidney Dis*. 2014; 64 (1): 16-24.
11. O'Bryan GT, Hostetter TH. The renal hemodynamic basis of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol*. 1997; 17 (2): 93-100.
12. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1993; 329 (20): 1456-1462.
13. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001; 345 (12): 851-860.
14. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001; 345 (12): 861-869.
15. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001; 345 (12): 870-878.
16. Vallon V, Thomson SC. Renal function in diabetic disease models: the tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Annu Rev Physiol*. 2012; 74: 351-375.
17. Thomson SC, Rieg T, Miracle C, Mansouri H, Whaley J, Vallon V et al. Acute and chronic effects of SGLT2 blockade on glomerular and

- tubular function in the early diabetic rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012; 302 (1): R75-R83.
18. Kawasoe S, Maruguchi Y, Kajiyama S, Uenomachi H, Miyata M, Kawasoe M et al. Mechanism of the blood pressure-lowering effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in obese patients with type 2 diabetes. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2017; 18 (1): 23.
 19. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, Grøndahl MF, Christensen MB, Knop FK et al. Benefits and harms of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016; 11 (11): e0166125.
 20. Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Annu Rev Med.* 2015; 66: 255-270.
 21. Rieg T, Masuda T, Gerasimova M, Mayoux E, Platt K, Powell DR et al. Increase in SGLT1-mediated transport explains renal glucose reabsorption during genetic and pharmacological SGLT2 inhibition in euglycemia. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014; 306 (2): F188-F193.
 22. Petrykiv S, Sjöström CD, Greasley PJ, Xu J, Persson F, Heerspink HJL. Differential effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors at varying degrees of renal function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12 (5): 751-759.
 23. Chen LH, Leung PS. Inhibition of the sodium glucose co-transporter-2: its beneficial action and potential combination therapy for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15 (5): 392-402.
 24. Grossman A, Grossman E. Blood pressure control in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol.* 2017; 16 (1): 3.
 25. Vallon V, Thomson SC. Diabetes mellitus: Cardiovascular and renal benefits of SGLT2 inhibition: insights from CANVAS. *Nat Rev Nephrol.* 2017; 13 (9): 517-518.
 26. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials. *Circulation.* 2017; 136 (17): 1643-1658.
 27. Bell RM, Yellon DM. SGLT2 inhibitors: hypotheses on the mechanism of cardiovascular protection. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6 (6): 435-437.
 28. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care.* 2016; 39 (7): 1115-1122.
 29. Perico N, Ruggenenti P, Remuzzi G. ACE and SGLT2 inhibitors: the future for non-diabetic and diabetic proteinuric renal disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2017; 33: 34-40.
 30. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications.* 2013; 27 (5): 473-478.
 31. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications.* 2013; 27 (5): 479-484.
 32. Nicolle LE, Capuano G, Fung A, Usiskin K. Urinary tract infection in randomized phase III studies of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Postgrad Med.* 2014; 126 (1): 7-17.
 33. Nyirjesy P, Sobel JD, Fung A, Mayer C, Capuano G, Ways K et al. Genital mycotic infections with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *Curr Med Res Opin.* 2014; 30 (6): 1109-1119.
 34. Steen O, Goldenberg RM. The role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Can J Diabetes.* 2017; 41 (5): 517-523.
 35. Filippas-Ntekouan S, Filippatos TD, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors: are they safe? *Postgrad Med.* 2018; 130 (1): 72-82.