

2. Gliflozinas en el tratamiento de la DM 2 y la insuficiencia cardíaca

GLIFLOZINES IN THE TREATMENT OF DM 2 AND HEART FAILURE

Nerea Peláez Herrero

Farmacéutica Adjunta en la farmacia Villodres, Antequera (Málaga).

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad que afecta al metabolismo de los hidratos de carbono, de los lípidos y de las proteínas, es crónica y progresiva y, que va acompañada de multitud de manifestaciones que afectan a los principales órganos, sobre todo al riñón y corazón. Afectando también a diversos tejidos y órganos distintos a los ya citados. Estas alteraciones pueden ser graves e incluso mortales.

Podemos considerar que la DM 2 se está convirtiendo en una epidemia de salud pública a nivel mundial, estando relacionada con complicaciones microvasculares y macrovasculares que llevan asociadas una alta morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Tanto la DM 2, como la Insuficiencia Cardíaca (IC) tienen una elevada prevalencia entre la población. Dicha prevalencia se va incrementando conforme aumenta la edad de los pacientes.

Los hábitos de vida saludable y la realización de un ejercicio físico adecuado pueden prevenir la aparición de la DM2. Por el contrario, los malos hábitos alimenticios, el sedentarismo y la obesidad pueden ser factores desencadenantes de la misma.

Una vez diagnosticada la DM2 el tratamiento de primera línea se hace con el antidiabéticos orales, metformina, siempre y cuando esté indicada y sea tolerada por el paciente.

El objetivo, es investigar fármacos que sean capaces de regular de forma adecuada los niveles de glucosa en sangre, pero que al mismo tiempo sean capaces de producir efectos protectores sobre los órganos que puedan resultar perjudicados, sobre todo, que produzcan efectos beneficiosos sobre el corazón y sobre el metabolismo en general.

Por eso, en este trabajo de revisión bibliográfica vamos a estudiar a los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa (iSGLT2), que van actuar a nivel de los túbulos rena-

les impidiendo que la glucosa sea reabsorbida y pase de nuevo a sangre, provocando, de esta manera, un aumento de los niveles de glucosa en orina. Todo ello, va a producir una mejoría significativa de los niveles de glucosa en sangre y como consecuencia se va a producir una pérdida de peso, una reducción de la tensión arterial, entre otros beneficios.

El hecho de que estos fármacos sean capaces de inhibir la reabsorción de glucosa van a producir una serie de efectos como un aumento en la formación de glucógeno, un aumento en la formación de cuerpos cetónicos, un déficit calórico que se traduce en una pérdida de peso y un incremento de la sensibilidad de las células a la insulina.

Con respecto al efecto cardioprotector, este es debido a que producen hipotensión, y una disminución de las presiones de llenado.

La gran ventaja de estos fármacos es que su acción no va a depender de la fase en el que se encuentre la DM2, ya todas estas acciones no dependen de los niveles de insulina que secreta el páncreas. La acción de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa SGLT2, en ningún momento, va a estar relacionada con los niveles de la hormona insulina presente en el paciente, lo que supone una gran ventaja, pues podremos usar estos fármacos en cualquier momento de la enfermedad.

Así mismo, son capaces de disminuir la disfunción endotelial, la inflamación y el estrés oxidativo, lo que mejora de forma significativa su perfil cardiometabólico.

Vamos a citar los estudios y metanálisis que se han realizado hasta el año 2022, y vamos a ver cómo va evolucionando el tratamiento en DM2 y la Insuficiencia Cardíaca (IC), con estos nuevos principios activos.

En concreto, estudiaremos los 4 principios activos que actualmente se están comercializando en Europa, a saber, dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y ertugliflozina.

Sin embargo, la eficacia y seguridad de estos principios activos han de evaluarse con la práctica clínica diaria, ya que no están exentos de efectos adversos, que, en algunos casos, como la cetoacidosis diabética (CAD), son más frecuentes de lo que indican los estudios analizados, además de ser potencialmente mortales. Muchos de estos efectos adversos requieren hospitalización y de monitorización del paciente.

Por tanto, nos preguntamos, ¿Está justificado el uso de los iSGLT2 en función de su eficacia/seguridad?

Palabras clave: Inhibidores SGLT2, Diabetes Mellitus Tipo 2, Gliflozinas

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (DM2) is a disease that affects the metabolism of carbohydrates, lipids and proteins, is chronic

and progressive that is accompanied by a multitude of manifestations that affect the main organs, especially the kidney, heart. Also affecting various tissues and organs other than those already mentioned. These alterations can be serious and even fatal.

We can consider that DM 2 is becoming a public health epidemic worldwide, being related to microvascular and macrovascular complications that are associated with high cardiovascular morbidity and mortality.

Both DM 2 and Heart Failure (HF) have a high prevalence among the population. This prevalence increases as the age of patients increases.

Healthy lifestyle habits and adequate physical exercise can prevent the onset of T2DM. On the contrary, poor eating habits, sedentary lifestyle and obesity can be triggers of it.

Once T2DM is diagnosed, first-line treatment is done with the oral antidiabetic drug, metformin, as long as it is indicated and tolerated by the patient.

The objective is to investigate drugs that are able to adequately regulate blood glucose levels, but at the same time are capable of producing protective effects on organs that can be harmed, above all, that produce beneficial effects on the heart and metabolism in general.

Therefore, in this work of bibliographic review we are going to study the inhibitors of the sodium-glucose cotransporter (SGLT2), which will act at the level of the renal tubules preventing glucose from being reabsorbed and passing back into the blood, causing, in this way, an increase in urine glucose levels. All this will produce a significant improvement in blood glucose levels and as a consequence there will be weight loss, a reduction in blood pressure, among other benefits.

The fact of these drugs to inhibit the reabsorption of glucose will produce a series of effects such as an increase in the formation of glycogen, an increase in the formation of ketone bodies, a caloric deficit that translates into weight loss and an increase in the sensitivity of cells to insulin.

With respect to the cardioprotective effect, this is due to the fact that they produce hypotension, and a decrease in filling pressures.

The great advantage of these drugs is that their action will not depend on the stage in which the DM2 is, since all these actions do not depend on the levels of insulin secreted by the pancreas. The action of the inhibitors of the sodium-glucose cotransporter SGLT2, at no time, will be related to the levels of the hormone insulin present in the patient, which is a great advantage, because we can use these drugs at any time of the disease.

Likewise, they are able to reduce endothelial dysfunction, inflammation and oxidative stress, which significantly improves their cardiometabolic profile.

We are going to cite the studies and metanalysis that have been carried out until 2022, and we will see how the treatment in DM2 and Heart Failure (HF) is evolving, with these new active ingredients.

Specifically, we will study the 4 active ingredients that are currently being marketed in Europe, namely dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin and ertugliflozin.

However, the efficacy and safety of these active ingredients must be evaluated with daily clinical practice, since they are not exempt from adverse effects, which, in some cases, such as diabetic ketoacidosis (DKA), are more frequent than the studies analyzed say, in addition to being life-threatening. Many of these side effects require hospitalisation and patient monitoring.

Therefore, we ask ourselves, is the use of SGLT2 justified based on their efficacy/safety?

Keywords: SGLT2 inhibitors, Type 2 diabetes mellitus, Gliflozins.

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Diabetes Mellitus (DM): Es una enfermedad que afecta al metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas, de carácter crónico y que es como consecuencia de que el páncreas no es capaz de secretar la insulina necesaria para hacer que la glucosa pase a las células o bien que nuestro organismo sea incapaz de utilizar dicha hormona de forma efectiva. (1).

Puede ser de varios tipos la DM 1, DM 2 y la DM Gestacional. En la DM 1, lo que se produce es que las células Beta del páncreas son incapaces de secretar insulina, de ahí, que a la glucosa le sea imposible pasar de la sangre a las células para ejercer su función metabólica adecuada. Por consiguiente, el tratamiento de la DM1 se realizará suministrando insulina por vía subcutánea. Sin embargo, en la DM2 que representa a más del 95% de todos los casos de DM, se produce por una utilización ineficaz de la insulina por el organismo, es decir, existe una cierta cantidad de insulina, pero no la suficiente como para pasar toda la glucosa de la sangre a las células, o incluso en algunos casos la insulina está en concentraciones adecuadas, ocurriendo que existe una cierta resistencia de los receptores celulares a esta hormona. La DM Gestacional se manifiesta durante el embarazo. La DM Gestacional suele ser transitoria, es decir, dura mientras la mujer está embarazada, produciendo elevaciones transitorias de glucosa en sangre. (1)

Lo más normal es que la DM 2 solo se viera en adultos, pero en la actualidad se ve cada vez con más frecuencia en niños. (1)

La DM 2 ha ido creciendo a lo largo de los años de forma alarmante, así, por ejemplo, en el año 1980 la OMS cifraba el número de diabéticos en el mundo en 108 millones. Pues bien, transcurridos 34 años, la cifra se ha disparado hasta los 422 millones, observándose una ralentización de la prevalencia en los países más desarrollados; pero aumentando la prevalencia de forma alarmante en los países subdesarrollados y en los que están en vías de desarrollo. (1)

La DM 2 es una enfermedad crónica que produce con el tiempo graves secuelas del organismo y, que, además,

provoca un gasto desmesurado a los Sistemas Sanitarios de los Países. Entre estas secuelas podemos citar la retinopatía diabética, la insuficiencia renal, el infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, neuropatías y amputación de los miembros inferiores. (1)

En los últimos 19 años se ha producido un incremento, aproximadamente del 3% en las tasas de mortalidad producidas por la diabetes, sobre todo, producidas por sus complicaciones o secuelas, como, por ejemplo, tanto la diabetes como la nefropatía diabética han producido dos millones de muertes. De todos los casos de diabetes alrededor del 20% de esos casos mueren por enfermedad cardiovascular (1).

Sin embargo, el incremento en el número de muertes producidas por la diabetes en los países subdesarrollados y en vías de desarrollo ha sido, aproximadamente, del 13%. (1)

Siguiendo con los datos que nos proporciona la OMS, podemos citar que aproximadamente, el 8,5% de la población mundial se podía considerar diabética; pero, además, hay que tener en cuenta que existen un gran número de personas que ya son diabéticos, sin saberlo, puesto que no han sido diagnosticadas. (1)

Factores como el sobrepeso y la obesidad junto con el sedentarismo de las sociedades actuales están provocando un aumento desmesurado de la prevalencia de la diabetes, lo que la está convirtiendo en una auténtica epidemia del siglo XXI.

En cuanto a los datos de diabéticos a nivel nacional, vamos a citar el estudio *di@bet.es*, según el cual en España esta enfermedad afectaría de forma directa, es decir, casos diagnosticados a casi seis millones de personas, afectando más al sexo masculino que al sexo femenino. Otro dato a tener en cuenta, es que aproximadamente 14% de los españoles mayores de 18 años son diabéticos diagnosticados. Sobre todo, lo que realmente tiene enorme importancia y es muy preocupante es que hay una gran proporción de individuos que desconocen que tienen DM 2. (2)

Con respecto al gasto que conlleva la diabetes a nivel nacional, podemos decir que dicho gasto es de 5.809 millo-

nes de euros/año. Si los datos los tomamos por paciente, podemos afirmar que un diabético bien controlado, es decir, con niveles de glucosa en sangre normales y sin la aparición de complicaciones, cuesta al Sistema Sanitario Español, alrededor de 883 euros/año/paciente. (2)

Pero, sin embargo, si el paciente presenta un mal control de la glucosa en sangre y tiene algún tipo de complicación de la enfermedad, entonces el gasto se dispara a 2.133 euros/año/paciente/paciente. (2)

De ahí que actualmente el objetivo prioritario es obtener nuevos fármacos que sean capaces de mantener un buen control glucémico de los pacientes, que sean capaces de evitar las graves complicaciones que produce la DM2 y, como no, reducir el gasto desmesurado que supone el tratamiento de la DM2 para el Sistema Sanitario Español.

Como puede observarse en la tabla 1, los datos en España, son aún más preocupantes que en el resto del mundo, pues hay unos índices de prevalencia de la enfermedad demasiado altos. Pero, sobre todo, destacar el elevadísimo número de individuos con obesidad, pues serán futuros candidatos a padecer la enfermedad, si es que ya no la tienen. También se puede considerar como datos muy elevados los referentes al número de individuos que se supone que aún no conocen que son diabéticos. (2)

Hay bastantes estudios que nos permiten afirmar que la aparición de la DM 2 puede retrasarse con una buena actividad física y una buena alimentación saludable. Así, por ejemplo, para prevenir la DM2 los estilos de vida saludable consisten en aplicar una buena dieta mediterránea de tipo hipocalórica, si es que el paciente tiene sobrepeso u obesidad, hacer ejercicio físico de forma habitual, al menos 150 min a la semana y evitar el consumo de tabaco, alcohol y otras sustancias tóxicas, junto con un adecuado descanso.

La DM 2 es una enfermedad que afecta al metabolismo tanto de hidratos de carbono como de lípidos y proteínas, además es crónica y de carácter progresivo y a medida que avanza la enfermedad se va produciendo una progresiva reducción de la cantidad de insulina secretada por el

Tabla 1. Datos de prevalencia en tanto por ciento de la DM2. Tabla tomada del Estudio *Di@bet.es*.(2)

	% Personas afectadas mayores de 18 años	Núm. de personas afectadas mayores de 18 años
Diabetes Mellitus (DM) Total	13.8	5.301.314
DM Conocida	7.8	2.996.395
DM no conocida	6.0	2.304.919
Tolerancia Anormal de la Glucemia	9.2	3.534.210
Glucemia Basal alterada	3.4	1.306.121
Obesidad (IMC>30kg/m2)	28.2	10.863.431

páncreas. Sin embargo, en sus estadios primigenios lo que ocurre es una resistencia a la insulina.

En general, tanto el hígado, como el tejido adiposo y el tejido muscular se van haciendo cada vez más resistentes o menos receptivos a la acción de la hormona insulina, por lo tanto, a medida que transcurre la enfermedad estos tejidos van a ir necesitando mayor cantidad de insulina. Cantidad que ya no puede ser suministrada por las células beta del páncreas para poder compensar esos niveles altos de glucosa en sangre.

En resumen, en el caso de la DM 2 lo que ocurre es que hay menos cantidad de la necesaria de insulina para mantener los niveles adecuados de glucosa en sangre; pero además existe una resistencia de los receptores celulares hacia la insulina, y al mismo tiempo hay una superproducción de glucosa por el hígado, lo que provoca un metabolismo anormal del tejido adiposo, degradando TG (triglicéridos) que por lipólisis darán ácidos grasos y estos por beta oxidación darán Acetil-CoA, que se condensará con el Oxalacetato para entrar en el ciclo de Krebs y producir FADH₂, NADPH+H⁺ y NADH+H⁺. Estos tres compuestos pasarán a la cadena respiratoria y producirán O₂. De ahí, que sea tan importante buscar nuevas líneas terapéuticas que disminuyan las comorbilidades y mortalidades de esta enfermedad, y a su vez, se intentar reducir los costes que conlleva.

La diabetes mellitus está relacionada con la hormona insulina. Se trata de una proteína compuesta de 51 aminoácidos (aa) dispuesta en dos cadenas (cadena A de 20 aminoácidos y la cadena B de 31 aminoácidos), unidas mediante puentes disulfuro. Su estructura es de tipo helicoidal. (3)

La insulina, previamente, existe en forma de preproinsulina. Esta preproinsulina se forma en el retículo endoplasmático

rugoso, para posteriormente convertirse en proinsulina, que es una proteína larga compuesta de una sola cadena, producida en el retículo endoplasmático de las células beta del páncreas, en donde es doblada y donde se produce la oxidación de los puentes disulfuros. A continuación, es transportada al Aparato de Golgi, donde sufrirá un proceso de maduración, para posteriormente poder ser almacenada en forma de gránulos y, por último, sufrir un proceso de hidrólisis para formar insulina. (3)

La liberación de la insulina fuera de las células beta del páncreas se realiza mediante un proceso llamado exocitosis de forma lenta y constante. Esta velocidad de liberación va a depender de los estímulos que sufran, así, principalmente, aumenta su velocidad de liberación en función de la cantidad de glucosa, de manosa, de aminoácidos como leucina y arginina, de hormonas como el polipéptido similar al glucagón 1 (GLP-1), el glucagón, la colecistoquinina, las concentraciones elevadas de ácidos grasos y de la actividad simpática adrenérgica (3).

Otras acciones que podemos citar de la insulina, independientemente de reducir los niveles de glucosa en sangre, es que es capaz de estimular la formación de lípidos, disminuye la hidrólisis de lípidos, es capaz de producir un aumento del transporte de aminoácidos a la célula y, por último, va a favorecer de forma directa o va a estimular el crecimiento.

1. Tratamiento actual de la DM 2

El tratamiento farmacológico de la DM 2 se lleva haciendo desde hace muchos años con los antidiabéticos orales (ADOs). Los tratamientos con ADOs, suelen ser efectivos y eficaces en la DM2 durante algunos años, es decir, son ca-

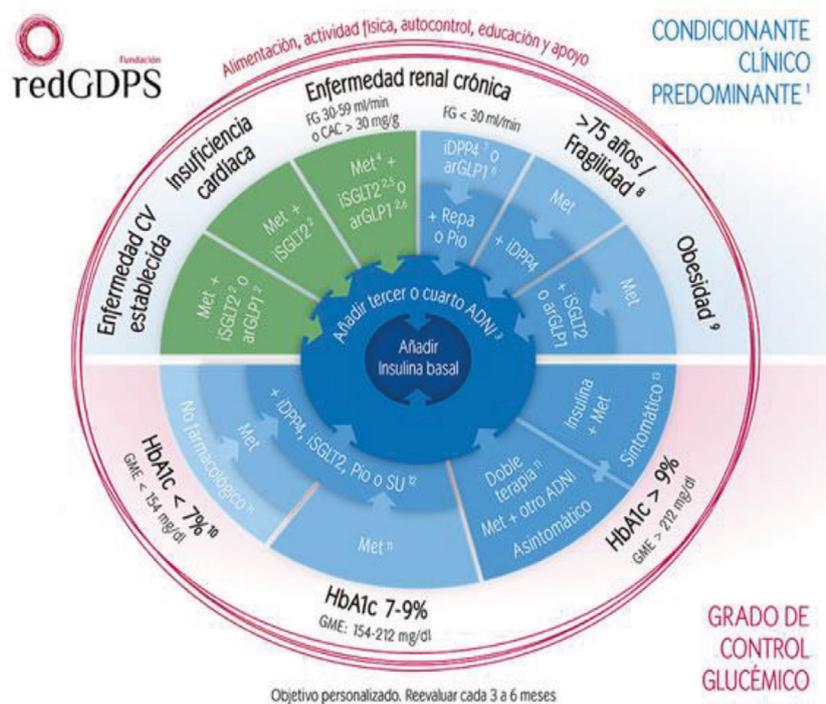


Figura 1. Tomada de la Fundación redGDPS. ADNI: antidiabético no insulínico; arGLP1: análogo de los receptores del péptido similar al glucagón; CAC: cociente albumina/creatinina; CV: cardiovascular; FG: filtrado glomerular; GME: Glucemia media estimada; HbA1c: Hemoglobina glicosilada; iDDP4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; ISGLT2; Met: metformina; Pio: pioglitazona y Repa: repaglidina(5).

paces de regular satisfactoriamente los niveles de glucosa en sangre, pero a medida que van pasando los años, junto con la evolución de la enfermedad, son incapaces de mantener un control glucémico adecuado. Es muy difícil, que los ADOs tradicionales mantengan un buen control de la glucosa a largo plazo (4).

Los antidiabéticos orales tradicionales producen, generalmente, hipoglucemia y aumento de peso. La hipoglucemia es un efecto indeseado por sus repercusiones referentes a la falta de riego sanguíneo (isquemia) y, por tanto, producen un aumento de la mortalidad de los pacientes con DM2. El aumento de peso trae consigo el hecho de provocar obesidad. La obesidad es un factor clave que provoca, a su vez, resistencia a la insulina, aumentando, de esta forma, los niveles de glucosa en sangre y empeorando, por tanto, la DM2. (4)

Según la *Fundación Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria (redGDPS)* se establece un algoritmo que sirve de guía a los clínicos para instaurar un adecuado tratamiento de la DM 2, Dicho algoritmo se publicó en 2014 y fue revisado en 2017. (5):

No obstante y antes de profundizar en el tratamiento de la DM 2 con las gliflozinas, vamos a realizar un somero repaso de las características principales en cuanto a beneficios, efectos adversos y recomendaciones de uso de los fármacos antidiabéticos orales que se utilizan actualmente, excluyendo a los distintos tipos de insulina y siguiendo las recomendaciones del Servicio de Promoción del Uso Racional del Medicamento, perteneciente a la Subdirección de Farmacia y Prestaciones del Servicio Andaluz de Salud (6):

Metformina

- Beneficios: Presenta una eficacia elevada, no produce hipoglucemias, provoca una leve reducción de peso, es capaz de mejorar el perfil lipídico, reducción de eventos cardiovasculares y bajo coste. Es el primer fármaco que se usa para los recién diagnosticados de DM2.
- Efectos adversos: Gastrointestinales (diarrea) y déficit de vitamina B₁₂
- Restricciones de uso: FG<30ml/min/1,73 m². Se debe reducir dosis a la mitad si el FG<45ml/min/1,72m²

Sulfonilureas: primera generación (Cloropeopamida, Tolazamida, Acetohexamida y Tolbutamida). De segunda generación (Glibenclamida, Gliburida, Glipizida, Gliclazida y Glimepiride)

- Beneficios: Son de eficacia elevada y bajo coste.
- Efectos adversos: Producen Hipoglucemias y aumento de peso.
- Restricciones de uso: Riesgo de hipoglucemia y FG<45ml/min/1,72 m²

Glinidas: repaglinida y nateglinida

- Beneficios: Son de eficacia elevada y bajo coste.

- Efectos adversos: Hipoglucemias y aumento de peso.
- Restricciones de uso: Riesgo de hipoglucemia.

Pioglitazona

Son tiazolidindionas. Incluye, también a la rosiglitazona.

- Beneficios: Eficacia elevada y no produce hipoglucemias.
- Efectos adversos: Aumento de peso, edemas y aumento del riesgo de fracturas. También se asocian con cáncer de vejiga.
- Restricciones de uso: Insuficiencia cardiaca (IC), antecedentes de edemas y hematuria no diagnosticada.

iDDP-4: (inhibidores de la Dipeptidilpeptidasa-4) (sitagliptina, linagliptina, saxagliptina y vildagliptina)

- Beneficios: No hipoglucemias y no incremento de peso.
- Efectos adversos: No administrar en pacientes con riesgo de IC, sobre todo la (saxagliptina)
- Restricciones de uso: IC (saxagliptina), ajuste de dosis en insuficiencia renal (IR), excepto linagliptina, no se debe asociar con arGLP-1 (por redundancia terapéutica), y pancreatitis.

iSGLT-2: Dapagliflozina, Canagliflozina, Empagliflozina y Ertugliflozina

- Beneficios: No producen hipoglucemias, presentan una disminución del peso corporal importante, reducen la presión arterial y los niveles de ácido úrico. Produce beneficios en enfermedades cardiovasculares, renales e IC.
- Efectos adversos: Produce candidiasis genitales, hipotensión y cetoacidosis euglucémica.
- Restricciones de uso: Antecedentes de amputación e hipotensión.

arGLP-1: Dulaglutida, Exenatida, Semaglutida, Liraglutida y Lixisenatida

- Beneficios: Eficacia elevada, no producen hipoglucemias, provoca una reducción de peso, presión arterial, y ácido úrico y poseen beneficios cardiovasculares.
- Efectos adversos: Diarrea, náuseas y vómitos.
- Restricciones de uso: No financiado para IMC<30Kg/m², pancreatitis y no se deben asociar con iDDP-4 por redundancia terapéutica.

2. Objetivos del control glucémico en la DM 2

Mantener los niveles adecuados de glucosa en sangre, va a traer consigo que podamos evitar las complicaciones macro y microvasculares y como consecuencia se va a producir una reducción en la mortalidad de estos pacientes, así como reducir de manera considerable los costes

que conlleva la patología. En la DM 2 habrá que evitar las descompensaciones agudas (hiperglucemias muy altas e hipoglucemias muy bajas), prevenir o retrasar, en la medida de lo posible, la aparición de las complicaciones de la enfermedad, para reducir, de esta manera, la mortalidad y poder proporcionar la mejor calidad de vida posible a los pacientes. Durante las primeras fases de la enfermedad, el control glucémico debe de ser lo más estricto posible con la finalidad de disminuir la morbimortalidad. Sin embargo, en las fases más avanzadas de la enfermedad o en personas mayores con un tiempo de vida más limitado, hay que mantener un control glucémico menos estricto. (6)

El parámetro que vamos a medir en primera instancia es la HbA1c, que es la que nos va a orientar para saber si el tratamiento está siendo correcto. Esta HbA1c tendrá que modificarse con el tiempo adaptándose a la situación del paciente. De forma general, podemos afirmar que deberían establecerse unos niveles de Hb1Ac por debajo del 7%, pero persiguiendo, incluso, objetivos más estrictos como tener la Hb1Ac <6.5% en personas de menor edad, siempre y cuando esto no conlleve hipoglucemias ni aumento de peso (6).

Sin embargo, en personas de mayor edad, que tengan múltiples complicaciones asociadas, con esperanza de vida más limitada, y con evolución avanzada de la diabetes, los niveles de Hb1Ac deben de ser menos estrictos (<8-8.5%) (6).

En cuanto al control glucémico individualizado, que es el más factible, el objetivo es obtener valores comprendidos entre 80-130 mg/dL, en ayunas y niveles de glucemia <180 mg/dL posprandial (2 horas después de las comidas). Otros parámetros a tener en cuenta, como objetivos del control glucémico son el perfil lipídico: (colesterol total <185 mg/dL, LDL <100 mg/dL, HDL >45 mg/dL en hombres y > 55 mg/dL en mujeres, Triglicéridos <150 mg/dL), presión arterial entre 130/80 mmHg, e IMC<27 Kg/m² (7).

En la siguiente tabla podemos observar los valores objetivos de HbA1c en función de la edad y de la presencia de

complicaciones o comorbilidades. Según la *American Diabetes Association (ADA)* es preferible obtener un objetivo de tipo individualizado.

Sin embargo, todos estos valores de HbA1c habrá que supeditarlos a la aparición o no de hiperglucemias e hipoglucemias que sean percibidas por el paciente, es decir, sintomáticas.

METODOLOGÍA

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica del uso de los iSGLT2, por su cada vez mayor uso en el tratamiento de la DM2 y de la Insuficiencia Cardíaca (IC). Hemos tratado de ver si estos fármacos, inhibidores del cotransportador sodio-glucosa, son realmente efectivos en la DM2 y en la Insuficiencia Cardíaca (IC) y si presentan un buen perfil de seguridad. En concreto nos vamos a fijarnos en los cuatro fármacos que actualmente están aprobados por la *Agencia Europea del Medicamento (EMA)* (dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y ertugliflozina).

En primer lugar, se ha realizado una búsqueda sistemática de información actual, que nos permita saber en qué situación se encuentra hoy en día la investigación y la práctica médica de las gliflozinas en el tratamiento de la DM2 y de la Insuficiencia Cardíaca.

De esta forma, se han seleccionado las fuentes de información, primarias y secundarias cumpliendo todos los requisitos del rigor científico.

Principalmente, toda la bibliografía consultada data del año 2017 en adelante, excepto algunas referencias que teníamos que hacer obligatoriamente, pues se referían a los primeros estudios del 2010 y 2014 de los inhibidores del cotransportador de sodio/glucosa SGLT2 y llevando a cabo una actualización permanente de las búsquedas, debido a la gran cantidad de literatura científica que está saliendo sobre estos fármacos.

Tabla 2. Tomada de la Fundación redGDPS. 28/11/2018 (5).

Edad	Duración de la DM, presencia de complicaciones o comorbilidades	HbA1c objetivo
≤ 65 años	Sin complicaciones o comorbilidades graves	< 7,0 %*
	> 15 años de evolución o con complicaciones o comorbilidades graves	< 8,0 %
66-75 años	≤ 15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves	< 7,0 %
	> 15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves	7,0 - 8,0 %
	Con complicaciones o comorbilidades graves	< 8,5 %**
> 75 años		< 8,5 %**

*Puede plantearse un objetivo de HbA1c ≤ 6,5 % en los pacientes más jóvenes y de corta evolución de la diabetes en tratamiento no farmacológico o con monoterapia.

** No se debe renunciar al control de los síntomas de hiperglucemia, independientemente del objetivo de HbA1c.

Las fuentes que hemos usado, entre otras, son libros, revistas biomédicas y científicas, bases de datos, guías clínicas, metanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y, por supuesto, páginas web. Se han incluido solamente artículos en lengua inglesa y española.

En la primera búsqueda que hicimos, en Google académico y utilizando el descriptor "Gliflozinas" hemos obtenido 143 resultados. De estos, hemos seleccionados aquellos que están acotados en el tiempo desde 2017 en adelante, que son de acceso gratuito a nivel mundial y hemos obtenido un total de 96 resultados. Con el descriptor "Dapagliflozina" hemos encontrado 829 resultados, acotados a los años anteriormente citados. Con el descriptor Canagliflozina, hemos obtenido 606 resultados, también referidos a los años 2017 en adelante. Al usar el descriptor "Empagliflozina" hemos obtenido 875 resultados, y usando los mismos filtros que en los casos anteriores.

Estos números de búsquedas se han visto reducidos a 65, cuando hemos incorporado a la búsqueda los filtros de "texto completo", "metanálisis" y "revisión".

Las fuentes de información utilizadas para la búsqueda han sido: PUBMED, Medline, Google Académico, CUIDEN, SciELO, embase (Elsevier), Cochrane, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Servicio de Promoción de Uso Racional del Medicamento perteneciente a la Subdirección de Farmacia y Prestaciones del Servicio Andaluz de Salud, revistas y páginas web, como la de la OMS, entre otras.

En PubMed, con el descriptor Dapagliflozina y utilizando los filtros "texto completo gratis", texto completo, "metanálisis" y en un periodo de 5 años, obtuvimos 37 resultados. Con el descriptor canagliflozina y utilizando los mismos filtros hemos obtenido 23 resultados. Y por último con el descriptor empagliflozina y usando los mismos filtros hemos obtenido 25 resultados.

En SciELO, utilizando como descriptor dapagliflozina y con los mismos filtros usados en PubMed, obtuvimos 7 resultados. Con Canagliflozina obtuvimos 3 resultados y con el descriptor empagliflozina obtuvimos 11 resultados.

Se utilizaron las palabras clave "Heart Failure", "Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors", dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina y gliflozinas.

RESULTADOS

1. Gliflozinas actuales y en desarrollo

Actualmente se comercializan cuatro gliflozinas, en Europa: Dapagliflozina, Canagliflozina, Empagliflozina y a partir del 2019 se comercializa la Ertugliflozina. Los cuatro principios activos han demostrado su eficacia como anti-diabéticos tanto en monoterapia como en combinación con otros anti-diabéticos.

Las gliflozinas se han obtenido a partir de la florizina (se trata de una dihidrochalcona) que se encuentra en el

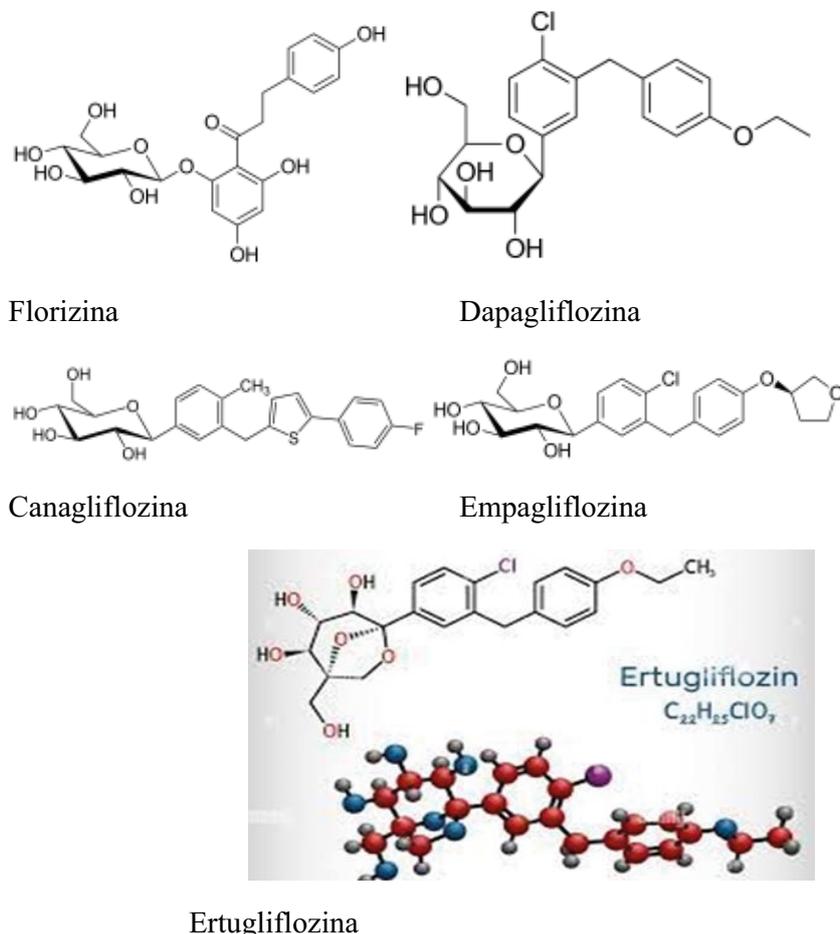


Figura 2. Estructuras química de las distintas gliflozinas. Tomada de Wikipedia.

manzano y cuyo efecto es producir un aumento de la excreción urinaria de la glucosa. Las gliflozinas actuales derivan de la C-Glucosilación (adición de un glúcido a otra molécula) de la florizina, lo que le confiere resistencia a la actividad de las β -Glucosidasas, produciendo, así, un aumento de su vida media. Estos fármacos varían en su grado de selectividad por SGLT2 frente SGLT1, desde 260:1 para Canagliflozina, hasta 2700:1 para Empagliflozina (8).

Hoy en día se están estudiando otras gliflozinas que presentan acciones que tienen actividad SGLT-2 menos potente frente a la actividad SGLT-1. Así podemos citar la molécula GSK-1614235 que se encuentra en estudios clínicos de fase 1 (8).

Otros principios activos derivados de las gliflozinas son: sotagliflozina (con una relación 20:1). En un metanálisis de 6 ensayos controlados y aleatorizados, la sotagliflozina obtuvo menores niveles de HbA1C, glucemia en ayuno, glucemia posprandial (a las 2 horas después de la comida); además de reducir la presión arterial sistólica y la albuminuria, e inclusive la incidencia de hipoglicemia. Sin embargo, la sotagliflozina produce una mayor incidencia en algunas reacciones adversas (RAM) como es el caso de la cetoacidosis diabética, las infecciones urinarias, las hipovolemias, aparte de producir efectos gastrointestinales como diarreas. (8).

La sotagliflozina se utiliza conjuntamente con la insulina a dosis de 200 mg. Fue aprobada en Europa en el año 2019, pero la *Food and Drug Administration (FDA)* aún no la tiene aprobada. Está indicada para pacientes con Diabetes Mellitus tipo I. Si es bien tolerada por el paciente se puede incrementar la dosis hasta los 400 mg una vez al día (9).

Otras gliflozinas que se están desarrollando actualmente son la licogliflozina, la LX2761 (parece ser un inhibidor selectivo del SGLT-1), Ipragliflozina, Luseogliflozina, Tofogli-

flozina y la Mizagliflozina. Todas ellas en fase de estudio, y resultando que canagliflozina, Ipragliflozina y sotagliflozina son inhibidores tanto de SGLT1 como SGLT2.

Parece ser que esta familia de fármacos inhibidores del cotransportador sodio-glucosa (SGLT2) se están desarrollando a gran velocidad, después de comprobar sus efectos positivos sobre la DM2 y la Insuficiencia Cardíaca (IC), aparte de sus beneficios renales positivos.

2. Mecanismo de acción de las Gliflozinas

2.1. Homeostasis renal de la glucosa

A nivel renal y en condiciones normales la homeostasia de la glucosa se realiza de la siguiente manera: La glucosa es filtrada en el glomérulo renal y de ahí es reabsorbida inmediatamente en los túbulos proximales (TP), para volver a pasar a sangre de tal forma que, al ser una fuente principal de energía, lo que consigue el organismo es que ésta no se pierda por orina. Pues bien, es en este paso en donde actúan los SGLT2 y los SGLT1, es decir, el cotransportador de sodio-glucosa hace que toda la glucosa filtrada sea de nuevo reabsorbida y pasada a sangre. Esta acción también está mediada por los transportadores GLUT 2 que actúan en el espacio intercelular. Los SGLT2 son capaces por sí solos de reabsorber el noventa por ciento de la glucosa mientras que el diez por ciento restantes lo hacen los SGLT1. La inhibición de estos transportadores lo que provoca es que la glucosa no sea reabsorbida de nuevo, pasando directamente a orina. (10)

Los iSGLT2 son inhibidores que actúan de forma competitiva, son reversibles y, además, son selectivos, pues solamente actúan a nivel de los receptores SGLT2. Pero, es más, su acción es totalmente independiente de los nive-

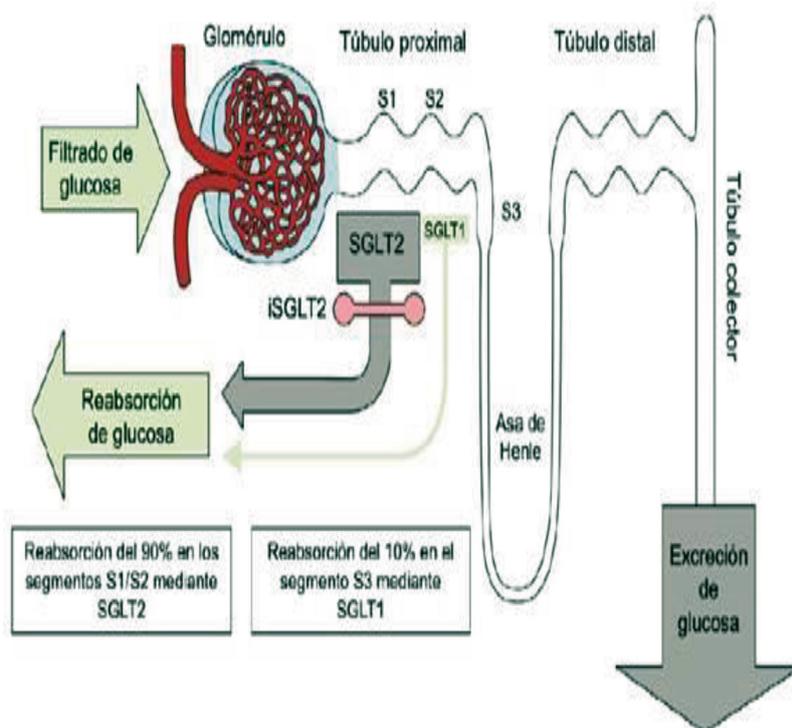


Figura 3. Mecanismo de acción de los iSGLT2. Imagen tomada Rev.Urug.Cardiol. vol.36 no.2 Montevideo ago. 2021 Epub 01-Ago-2021(11).

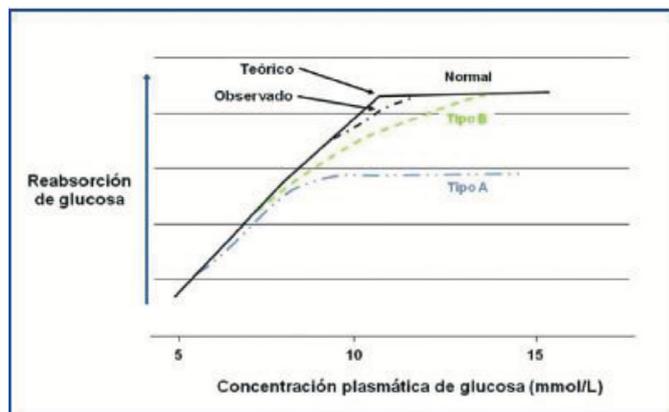


Figura 4. Comparación de la capacidad máxima de reabsorción tubular T_m de glucosa. En la línea negra continua se observa la T_m de glucosa teórica y en la línea negra discontinua la T_m de glucosa observada en individuos sanos. La T_m de glucosa en pacientes con glucosuria familiar tipo A se ilustra con la línea azul y la tipo B en verde. (11).

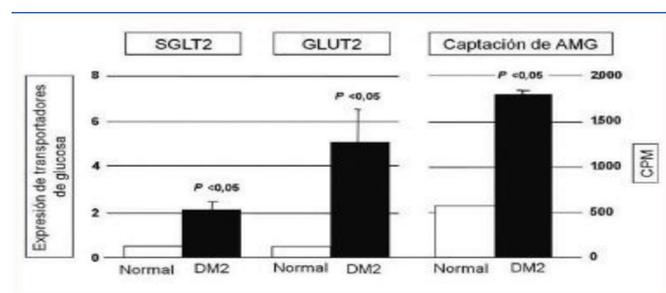


Figura 5. Comparación de transportadores de glucosa en diabéticos y no diabéticos. Comparación de la expresión de SGLT2 y GLUT2 y la captación de metil- α -D (U14C)-glucopiranosido (AMG) (11).

les de insulina existentes, ni tampoco, dependen de la fase en el que se encuentre la DM 2. Se trata de un transportador de gran capacidad y de baja afinidad. (11)

En condiciones normales no tiene porque excretarse glucosa en orina, es decir, toda la glucosa es reabsorbida de nuevo a nivel renal. (11).

El umbral de glucosa se sitúa en torno 120 mg/min. Sin embargo, cuando la cantidad de glucosa está muy por encima de estos valores empieza aparecer glucosa en la orina. (11)

En la Diabetes Mellitus se observa que la concentración de SGLT2 está muy elevada provocando una mayor reabsorción de glucosa y como consecuencia la glucemia será mayor. Es por ello, que estos inhibidores van a presentar, o se pueden usar, como blanco farmacológico en la DM2 (11).

Los efectos de los iSGLT2 van a depender de los niveles de glucosa en sangre. A mayor cantidad de glucosa en sangre se produce, al mismo tiempo, una disminución del umbral de glucemia y ello hace que se produzca una salida de esta glucosa por orina, originado glucosuria. Al perderse la glucosa por orina hace que se reduzca la misma en sangre, bajando los niveles de hiperglucemia. Como es fácil comprobar estos efectos van a depender de la cantidad de glucosa que exista en sangre. Sin embargo, cuando las concentraciones de glucosa en sangre están por debajo de 90 mg/dL el efecto desaparece (12).

Resumiendo, las gliflozinas actúan inhibiendo la acción de los SGLT2, reduciendo la reabsorción de glucosa en el túbulo contorneado proximal y produciendo glucosuria. (12)

2.2. Efecto hipotensor

Este efecto hipotensor es debido a que los iSGLT2 producen nutrieis y glucosuria, acompañados de una pérdida de peso. Esto conlleva una disminución de la rigidez arterial y como consecuencia una disminución de la presión arterial (12).

2.3. Efectos miocárdicos

Las células miocárdicas utilizan preferentemente glucosa, pero al mismo tiempo, y si hay deficiencia de esta son capaces de utilizar otras fuentes de energía como son los ácidos grasos libres y sobre todo los cuerpos cetónicos, que, por así decirlo, sería su combustible preferido. Estos cuerpos cetónicos, en las células miocárdicas, son capaces de generar ATP (Adenosin Trifosfato). (13)

2.4. Efectos renales antiinflamatorios

Como hemos dicho anteriormente, la inhibición de los SGLT2 va a ocasionar que la glucosa que filtra por el glomérulo no pase a sangre y se elimine en orina. Este hecho, cuando se administra empagliflozina, podría estar relacionado con una disminución de mediadores inflamatorios, como por ejemplo los TLR4 (toll like receptor) y la interleucina 6 (IL6). La reducción de estas sustancias inflamatorias podría provocar un efecto beneficioso en el riñón. Al mismo tiempo, también se produce una disminución de la cantidad de citoquinas, debido, principalmente, a que se producía una reducción en la cantidad de IgG e IgG4. La cantidad de IgG e IgG4 nos indican el grado de daño renal, a mayor cantidad de estas dos Inmunoglobulinas mayor será el daño renal y, al contrario. (14)

2.5. Efectos metabólicos no glucémicos

Al disminuir los niveles de glucosa en sangre debido a la actuación de los iSGLT2, se activa la gluconeogénesis hepática, lo que provoca una movilización de las reservas de glucógeno, y como consecuencia de ello, una disminución de glucógeno hepático, que lo que va hacer es reservar, por así decirlo, toda la glucosa disponible para tejidos que son glucosa dependientes, como el cerebro, y para el resto de los tejidos va a utilizar otras fuentes de energía como ocurre con el corazón. Para ello, se va a activar la lipólisis, la liberación de ácidos grasos. Estos ácidos grasos se oxidan, en el hígado, por Beta-Oxidación produciendo acetyl-CoA. Este Acetyl-Coa, en condiciones normales, se condensa con el oxalacetato en el ciclo de Krebs, pero llega un momento en el cual la producción de Acetyl-CoA es tan grande que el ciclo se satura y como consecuencia el Acetyl-CoA se transforma en cuerpos cetónicos, que son tres: Acetona, Acetacetato y 3-hidroxiacetato. Todo ello, provoca que haya una pérdida de tejido adiposo y reducción de la esteatosis (acumulación de grasa en el hígado) (14).

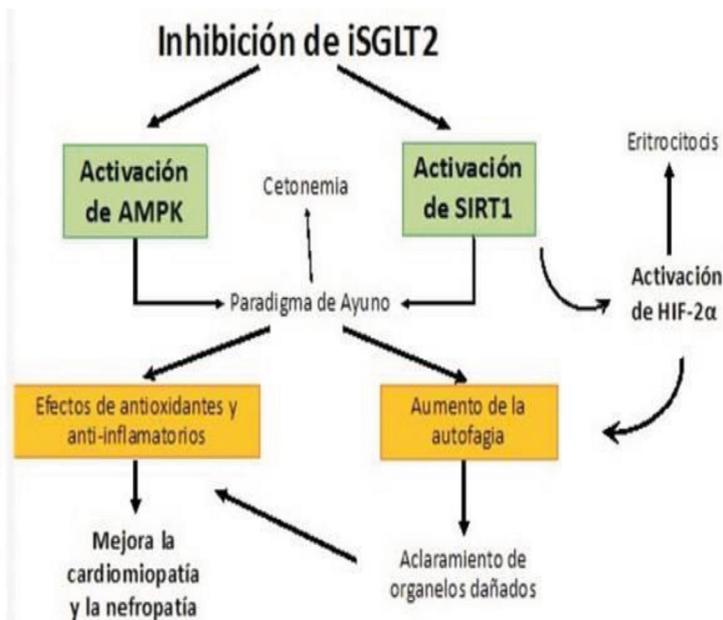


Figura 6. Mecanismo antiinflamatorio. Papel de los iSGLT2 en el mecanismo antiinflamatorio (11).

2.6. Aumento del hematocrito

Este efecto no está relacionado con el aumento de la diuresis. Parece ser que al iniciarse el tratamiento con iSGLT2 hay un incremento de los niveles de eritropoyetina, lo que provocará un aumento del número de eritrocitos y por tanto del hematocrito. Este aumento puede ser de 2-4% (14).

2.7. Uricosuria

Los iSGLT2 producen mayor concentración de glucosa en el filtrado glomerular. Al existir mayor cantidad de glucosa en el filtrado glomerular se induce un aumento de la actividad de los GLUT9, pero como no se puede reabsorber la glucosa por el efecto de los iSGLT2, entonces lo que hacen es intercambiarla por ácido úrico. Esto provoca una disminución de los niveles en sangre de ácido úrico que puede llegar hasta el 15%. Esta reducción de los niveles de ácido úrico en sangre parece ser que tienen un cierto efecto cardioprotector y de protección a nivel del riñón, sobre todo en pacientes que tienen diabetes. (11).

3. Tratamiento con gliflozinas de la DM2

Como hemos dicho anteriormente, las gliflozinas inhiben al cotransportador de sodio-glucosa en el TP, impidiendo, de esta forma, la reabsorción de glucosa y, por tanto, produciendo glucosuria. La acción de estos inhibidores no va a depender de la fase en la que se encuentre la enfermedad ni de la cantidad de insulina que secrete el páncreas, lo que representa una gran ventaja, pues será muy raro que vayan a producir hipoglucemias. (15)

Como consecuencia de la pérdida de glucosa por orina, las células del organismo, van a utilizar otro tipo de sustancias como combustible prioritario, como son las grasas, ello lleva consigo una pérdida de peso que puede oscilar entre 1.8-2 Kg. Además, produce un efecto hipotensor con una disminución media de presión arterial sistólica de 4.45 mmHg. La glucosuria provoca diuresis osmótica y poliuria (14).

De forma general, podemos afirmar que las gliflozinas y en concreto la dapagliflozina produce una reducción de la Hb1Ac que oscila entre el 0,7-1,0% mantenida hasta 3 años de seguimiento (15).

3.1. Farmacocinética y Farmacodinamia de las gliflozinas

La dapagliflozina se puede administrar en dosis oral única diaria como monoterapia, o dos veces al día como segundo hipoglucemiante e incluso en triple terapia. Se tiene que dar varias condiciones fundamentales para administrar dapagliflozina como monoterapia, una sería que se usará siempre y cuando la metformina esté contraindicada en el paciente, o bien, no sea tolerada por el paciente, y la otra es cuando el uso de una dieta equilibrada y el ejercicio físico han fracasado o no son capaces por sí solos de mantener los niveles de glucosa en sangre de forma adecuada. Nunca se debe administrar dapagliflozina + pioglitazona, pues ya de por sí la pioglitazona produce un riesgo importante de cáncer de vejiga, que se podría ver aumentado con la adición de dapagliflozina. (16)

En cuanto a su farmacocinética, la dapagliflozina, se debe administrar en ayunas y a las dos horas de la administración se alcanza la concentración plasmática máxima. Sin embargo, la administración de dapagliflozina con comidas que tengan bastante grasas, hace que su concentración máxima plasmática se reduzca a la mitad, pero aumentando el tiempo máximo en una hora. No obstante, podemos afirmar que la dapagliflozina se puede administrar con o sin alimentos. (16).

Cuando se administran 10 mg de dapagliflozina, aproximadamente 2,2 mg se pierden y el resto, es decir, 7,8 mg estarán disponibles para su acción. En otras palabras, presenta una biodisponibilidad del 78%. Por otra parte, una vez en el torrente circulatorio tiene una capacidad de unión a proteínas plasmáticas del noventa por ciento, aproximadamente. (16).

Dapagliflozina se metaboliza en hígado y riñón por glucos conjugación por medio de la UDP- glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9), enzima que está presente en el hígado y riñón, dando el metabolito dapagliflozina 3-O-glucurónido, que es inactivo y que en un 75% es eliminados por orina, mientras que alrededor de un 2% se elimina como dapagliflozina inactiva (16).

Un dato muy importante y a tener en cuenta en la eficacia del tratamiento con los iSGLT2 en la DM 2 es la cifra de Filtrado Glomerular (FGe) del individuo. Así, por ejemplo, con filtrados glomerulares menores de 60 mL/min/1,72 m², la acción de estos fármacos se ve reducida, sobre todo con la administración de dapagliflozina. No obstante, se pueden administrar canagliflozina y empagliflozina, aunque sus niveles de filtrado glomerular estén por debajo de 60mL/min/1,72m², pero siempre y cuando se reduzca la dosis a administrar. De todas formas, si el filtrado glomerular está por debajo de 45 mL/min/m², no se administrará ninguna gliflozina. (17)

Según el vademécum, y en cuanto a su toxicidad, la dapagliflozina, en los estudios de toxicidad crónica de dos años de duración, no indujo tumores con ninguna de las dosis utilizadas y tampoco se observaron efectos mutagénicos. (18)

Con respecto a canagliflozina, su concentración máxima plasmática se alcanza entre una y dos horas después de las comidas. Si se administran dosis de 100 mg se perderán 35 mg y quedarán disponibles unos 65 mg. Si la dosis administrada es de 300 mg, se perderán 105 mg y quedarán dispo-

nibles 195 mg, es decir su biodisponibilidad es del 65%. Se puede administrar con comidas ricas en grasa. Se une en un 99% a proteínas plasmáticas, sobre todo a la albumina. Se elimina por O-glucuronización, siendo trasformada en dos metabolitos inactivos. (18)

En el caso de la empagliflozina, alcanza su concentración máxima plasmática a las 1 y media horas después de la administración. En este caso y una vez pasa a sangre se distribuye rápidamente para luego terminal con una distribución lenta. Si se administra con una comida rica en alimentos grasos, la concentración máxima plasmática se reduce en un 37%. Sin embargo, estos datos no son lo suficientemente significativos y, por tanto, se puede administrar con o sin alimentos. No se conocen, por ahora, metabolitos activos o inactivos provenientes del metabolismo de la empagliflozina. Su eliminación es semejante a la dapagliflozina, produciendo tres conjugados glucurónidos que se eliminan por orina. Y, por último, T_{1/2} es de 12,4 horas. (18).

3.2. Efectos de las gliflozinas

En la realización de 12 estudios clínicos, que incluían pacientes con DM2 y con valores de HbA1c comprendidos entre 7-10%, y comparados con dos grupos control, a uno se le administra un placebo y al otro se le administra metformina, se pudo corroborar que con dosis de 2.5, 5 y 10 mg de dapagliflozina, respectivamente, se produjo una reducción de la HbA1c entre -0.23 a -0.89%, en compara-

Tabla 3. Tomada de Dante Américo Gamarra-González. Hospital Dos de Mayo de Lima (Perú). (19).

Farmacocinética, farmacodinámica, eficacia clínica y eventos adversos de canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina			
Rápidez de absorción	Administración Oral		
	Canagliflozina	Dapagliflozina	Empagliflozina
T max.	1.5 - 2 hrs.	2 hrs.	1.33 - 3.0 h, luego disminuyendo en forma bifásica Moda
Medio tiempo	14 - 16 hrs	13 hrs.	5.6 - 13.1 h (una dosis) 10.3 - 18.8 h (múltiple dosis)
Aclaramiento renal	<1% de las dosis (100 a 200 mg dosis)	-	32.1 - 51.3 ML/imi
(CLR) durante 72 h UGEO - 24 hrs.	100 g (100 a 300 mg dosis)	-	71.7g (50 mg de la dosis)
Eficacia clínica Reducción de HbA1C*	0.74% (Inagaki) y 0.77% (CANTATA-M)- <P 0.001. 100 mg/día	0.45% (Kokui) y 1.1196% (Ji) P<0.0001. 10 mg/día	0.66 (Roden, prueba de monoterapia) y 0.83% (Lewin) - 10 mg/día
Reducción de peso*	2.5 y 2.6 kg 100 mg/día	2.2 y 3.2 kg 10 mg/día	2.2 y 2.5 kg. 10 or 25 mg/día
Lípidos	LDL-C: ↓ por 0 y 0.15 mmol/l (100 mg/día) HDL-C: ↓ por 0.07 y 0.11 mmol/l (100 mg/día) TC: ↓ por 0.12 mmol/l (300 mg/día)	LDL-C: ↓ por 0.19 y -0.03 mmol/l HDL-C: ↓ por 0.16 y 0.3 mmol/l TC: ↓ por 0.01-0.06 mmol/l (10-mg/día)	LDL-C: ↓ por 0.06 y 0.11 mmol/l HDL-C: ↓ por 0.10 y 0.13 mmol/l TC: ↓ por 0.07-0.2 mmol/l
Presión de sangre sistólica* Eventos adversos**	↓ por 3.3 y 7.9 mmHg (P<0.001. 100 mg/día) ↓ por 5.0 mmHg (300 mg/día)	↓ por 2.3 y 3.6 mmHg (10 mg/día)	↓ por 2.9 y 3.7 mmHg (10 or mg/día)
Tracto urogenital infecciones	Poco frecuente, leve, manejado con estándar tratamientos y no recurrieron en ninguno de los pacientes	De gravedad leve o moderada, tiende a ocurrir durante los primeros meses de la terapia con dapagliflozina	Las infecciones urogenitales fueron más comunes en mujeres, generalmente de leve o moderada en severidad y susceptible al tratamiento estándar
Cetoacidosis diabética	Incidencias muy bajas: 0.5 por 1000 pacientes - años en dosis diaria de 100 mg 0.8 en dosis diaria de 300 mg	-	-
Salud ósea	Disminución de la densidad ósea y un mayor riesgo de fracturas (Incidencia por 1000 pacientes - años fue 18.1 para regímenes de canagliflozina y 14.2 para otros regímenes)	Riesgo de fracturas (Kohan et al., 9.4% sufrieron fracturas en el grupo de 10 mg)	-

ción con el grupo placebo. En el grupo con metformina, la dapagliflozina redujo la Hb1Ac (-0.3% con placebo, -0.67% con 5 mg, - 0,7% con 10 mg). (19)

En otros estudios que incluyeron a 7,725 pacientes diabéticos comparados con placebo, se pudo observar el papel de la canagliflozina. En estos estudios se formaron 3 grupos uno con canagliflozina a dosis de 100mg, otro con dosis de 300 mg y el tercer grupo era el placebo. So observó que el primer grupo la HbA1c se redujo en 0.77%, y en el segundo grupo la HbA1c se redujo en 1.03%, mientras que el placebo aumento un 0.14%. (19)

Otro estudio realizado con empagliflozina, comparando su acción con sitagliptina y metformina se comprobó que la empagliflozina produce una mayor reducción de la Hb1A que la sitagliptina y la metformina. En este estudio participaron 5306 pacientes. La dosis de empagliflozina administrada fue de 10 y 20 mg respectivamente. (19).

Tabla 4. Tomado de Dante Américo Gamarra-González. Hospital dos de Mayo de Lima (Perú). (19).

Características destacadas de los inhibidores de la SGLT2 en relación al control glucémico
Caída promedio de Hb A1C - 0,79% en monoterapia - 0,61% en terapia combinada
Más efectiva con nivel de azúcar más alto: mayor carga de azúcar filtrada. La eficacia reductora de la glucosa es paralela a la función renal. TFGe 30-59 ml / min / 1,73 m2: reducciones de HbA1c 0.3-0.4%. TFGe < 30 ml / min / 1,73 m2: HbA1c sin efecto.
Aumenta los niveles plasmáticos de glucagón y estimula la glucosa hepática, producción, que limita la eficacia.
La acción independiente de la insulina, por lo tanto, es efectiva en todas las etapas de la DM. Lleva varios efectos pleiotrópicos.
Buena tolerancia.
Bajo riesgo de hipoglucemia en pacientes que no usan sulfonilureas o insulina.

Con respecto a la pérdida de peso, indicar que se realizó un estudio con una duración de 6 meses y en el cual se administraba dapagliflozina, comparándolo con un grupo control al cual se le había suministrado pequeñas dosis de insulina. Se observó que había una pérdida de peso comprendida entre 2,2 y 3,3 Kg. Como hemos dicho anteriormente, casi la mayoría de la pérdida de peso es consecuencia de la mayor utilización de las grasas por el organismo para obtener energía, ya que se movilizan los triglicéridos, ácidos grasos libres y formación de cuerpos cetónicos. También se observó que se producía una disminución de la circunferencia

abdominal. Sin embargo, en el grupo control, es decir, al que se le había administrado pequeñas dosis de insulina se produjo un aumento de peso de + 0,43 Kg. No obstante, en otro estudio con las mismas características que el anterior, pero utilizando metformina como grupo control se corroboró que el grupo control tenía una pérdida de peso menor que el grupo con dapagliflozina (2,2-3,3 Kg en el grupo de dapagliflozina frente a 1,10-1,74 Kg del grupo control). (19)

La diuresis osmótica se produce cuando se administran los iSGLT2 y como consecuencia de ello se produce una reducción de la presión arterial sistólica (PAS). En otros estudios realizados administrando Dapagliflozina (DAPA) a dosis de 10 mg se vio que se producía una reducción de la PAS sin aumento de la frecuencia cardíaca. (19).

Con la administración de empagliflozina los resultados fueron muy parecidos o semejantes, destacando que la disminución de la PAS fue aún mayor en pacientes diagnosticados de hipertensión. La dosis administrada de empagliflozina fue de 10 y 25 mg. De esta forma podemos concluir que los efectos antihipertensivos no dependen de la capacidad de hacer perder peso, ni por supuesto, de mejorar el control de glucosa (19).

Zhang y cols (20) realizaron un metanálisis utilizando dapagliflozina en monoterapia y observaron que el tratamiento con este principio activo producía una reducción significativa de la glucemia en ayuno, del peso corporal y de la Hb1Ac, sin provocar hipoglucemias, pero en contraposición, existía un mayor riesgo de infecciones genitourinarias (IGU).

En la siguiente tabla tomada de la revista de Farmacia Hospitalaria vamos a ver reflejados de los distintos ensayos clínicos utilizando dapagliflozina como terapia única y en pacientes que anteriormente no se les había administrado ningún tipo de tratamiento para la Diabetes mellitus Tipo 2.

Si estudiamos los efectos del tratamiento con dapagliflozina en comparación con los inhibidores de la DDP-4, las tiazolidinedionas y las sulfonilureas. Los efectos producidos por la dapagliflozina son más beneficiosos que en el caso de los inhibidores de la DDP-4, tiazolidinedionas y las sulfonilureas. (22)

Por otra parte, la administración de dapagliflozina a dosis de 5 o 10mg en monoterapia o en combinación con metformina, glimepirida, pioglitazona o incluso con insulina

Tabla 5. Tomada de FarmHosp. vol.38 no.6 Toledo nov./dic. 2014 (21).

	N				Duración (Sem)	Hb A _{1c} (%)			
	Total	P	Dapagliflozina			P	D	Δ (D vs. P)	p
			5 mg	10 mg					
Ferrannini 2010 ¹⁰	558	75	-	185	24	-0,23 (-0,43 a -0,02)	-0,89 (-1,10 a -0,67)	-0,66	<0,0001
Bailey 2012 ¹¹	282	68	68	-	24	-0,02 (-0,22 a 0,25)	-0,82 (-1,06 a -0,58)	-0,80	<0,0001

N= número de pacientes; P= placebo; Sem= semanas; Hb: hemoglobina; D= dapagliflozina.

es mucho más beneficiosa que utilizando los ADOs anteriormente mencionados ya sean en monoterapia o en combinación entre ellos. No obstante, advertir que no es aconsejable el uso de dapagliflozina con pioglitazona, por el riesgo de cáncer de vejiga. Esto se ha demostrado en ensayos en fase III y durante un periodo de tiempo 6 meses. (22)

En los estudios a 52 semanas, utilizando en el tratamiento dapagliflozina como terapia adicional en pacientes con DM2 mal o inadecuadamente controlada, contra glipizida, la dapagliflozina no arrojó resultados inferiores, en términos de control glucémico. (23).

Actualmente se está utilizando la combinación dapagliflozina (DAPA) con metformina (MET). Esta combinación provoca un mayor descenso de la HbA1c que MET en monoterapia (-0,29%). La combinación DAPA/MET demostró una eficacia no inferior a la combinación MET+Sulfonilureas (-0,52% en ambos brazos). Sin embargo, cuando se utiliza DAPA 10 mg + sitagliptina + MET contra. Sitagliptina + MET supuso un descenso modesto de la HbA1c (-0,40%), pero con buen perfil de seguridad. Asimismo, DAPA/MET aporta un efecto reductor del peso corporal (24, 25). Podemos concluir que la asociación de estos antidiabéticos mejora los niveles de glucosa en sangre y se puede decir que son seguros.

Vamos a destacar el ensayo clínico DEPICT-1, que se trata de un ensayo que se realizó en 143 ciudades y 17 países. En este ensayo se formaron tres grupos, uno con dapagliflozina a dosis de 5 mg, otro grupo con dosis de dapagliflozina de 10 mg y un tercer grupo placebo, en conjunto con insulino terapia, durante un periodo de 6 meses, produciéndose una reducción de la HbA1c en torno al 0,42%, en el primer grupo contra el grupo placebo. Se trataba de un ensayo en Fase III y realizado a doble ciego. (26).

Otro ensayo, EASE, en el que se incluyeron dos ensayos clínicos internacionales multicéntricos, en fase III, randomizados (procedimiento para la asignación en los ensayos clíni-

cos y de campo, de pacientes a tratamientos), doble-ciego y controlados con placebo: El EASE-2 y el EASE-3.

En el primero, EASE-2. En este ensayo se formaron tres grupos uno con empagliflozina a dosis de 10mg, otro grupo también con empagliflozina a dosis de 25 mg y un tercer grupo placebo. El ensayo duró 52 semanas. En este ensayo se comprobó que la disminución de la HbA1c era la misma para las dos dosis utilizadas, en torno al -0,53%, lo que resulta ser significativamente buena. En el EASE 3, se formaron 4 grupos, uno con empagliflozina a 2,5 mg de dosis, otro a 10 mg de empagliflozina, un tercer grupo donde se administró empagliflozina a 25 mg y un cuarto grupo constituido por placebo. Para el EASE-3 la reducción de la HbA1c fue la siguiente: para empagliflozina 2,5 mg (-0,28%), para empagliflozina 10 mg (-0,45%) y para empagliflozina 25 mg (-0,52%), observándose que a mayor dosis de empagliflozina mayor era la reducción de la HbA1c, como era de esperar (27).

4. Efectos adversos de las gliflozinas

Los efectos adversos más importantes, que se dan con las gliflozinas, entre otros, son: Hipoglucemia, infecciones genitales, hipovolemia, cetoacidosis, amputaciones y fracturas óseas, gangrena de Fournier, fallo renal agudo y tumores.

4.1. Hipoglucemia

El riesgo de hipoglucemia suele ser bajo cuando se usan las gliflozinas como terapia única, según se ha observado en los estudios realizados en Fase III. En un metanálisis se concluyó que el riesgo de hipoglucemia era semejante al que producen otros ADOs (19,28).

Los casos de hipovolemia aumentan de forma considerable cuando se administran los iSGLT2 junto con sulfonilureas, insulina y en pacientes de edad avanzada con ICR. (29)

Tabla 6. Gliflozinas en la DM2. Tabla tomada de Rev.Uru.Car.Vol 36. (44).

	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS	DECLARE-TIMI 58	CREDESCENCE	VERTIS
Año	2015	2017	2019	2019	2020
Agente SGLT2i	Empagliflozina	Canagliflozina	Dapagliflozina	Canagliflozina	Ertugliflozina
Participantes (N)	7.028	10.142	17,16	4.401	8.246
Grupo SGLT2i	4.687	5.795	8.582	2.202	5.499
Grupo placebo (N)	2.333	4.347	8.578	2.199	2.747
Edad, años (promedio ± DS)	63 (9)	63 (8)	64 (7)	63 (9)	64 (8)
Mujeres (%)	29	36	37	34	30
Diabetes (%)	100	100	100	100	100
Paciente con IC (%)	10	14	10	15	24
Seguimiento (años)	3,1	2,4	4,2	2,6	3
MACE HR (95% IC)	0,86 (0,75-0,97)	0,86 (0,75-0,97)	0,93 (0,84-1,03)	0,80 (0,67-0,95)	0,97 (0,85-1,11)
Muerte CV HR (95% IC)	0,62 (0,49-0,77)	0,87 (0,72-1,06)	0,98 (0,82-1,17)	0,78 (0,61-1,00)	0,92 (0,77-1,03)
HxIC HR (95% IC)	0,65 (0,50-0,85)	0,67 (0,52-0,87)	0,73 (0,51-0,88)	0,61 (0,47-0,80)	0,70 (0,54-0,90)
Mcv / HxIC HR (95% IC)	0,66 (0,55-0,79)	0,78 (0,67-0,91)	0,83 (0,73-0,95)	0,69 (0,57-0,83)	0,88 (0,75-1-03)

MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores; HxIC: hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca; HR: hazard ratio; Mcv: mortalidad cardiovascular.

Según Informe de Posicionamiento Terapéutico de dapagliflozina/metformina en DM2, de la *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)*, cuando se usa conjuntamente DAPA/MET, la incidencia de fenómenos de hipoglucemia (definidos como glucemias capilares de ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/L), fue baja y similar (3,6-5,2%) sin que ningún paciente abandonase el tratamiento ni se notificasen episodios graves de hipoglucemia. En el estudio en el que se asoció DAPA/MET + insulina la incidencia de hipoglucemia fue más elevada (54,6%- 62,9%) frente a placebo (42,6%) (16).

Para reducir los episodios de hipoglucemia se aconseja utilizar inhibidores de la DPP4 en vez de sulfonilureas.

4.2. Infecciones genitales y del tracto urinario

Las infecciones genitales y de las vías urinarias son como consecuencia de la glucosuria que producen los iSGLT2. Estas infecciones son más frecuentes con dapagliflozina. En caso de infección genital la frecuencia es del 5.7% y en caso de infección urinaria, también es del 5.7% frente a placebo. (30).

De la misma manera, los resultados descritos con canagliflozina son semejantes. En este caso la frecuencia de infección genital es un poco mayor, en torno al 7.5% y la de infección urinaria, en torno al 5.1%, frente al placebo. (30).

Los resultados de la empagliflozina son muy similares. Tanto si administramos dapagliflozina, como canagliflozina o bien empagliflozina las infecciones son mucho más frecuentes en el sexo femenino que en el sexo masculino. No obstante, todas estas infecciones responden de manera satisfactoria al tratamiento clásico con antibióticos o antimicóticos. (30)

También, suelen aparecer infecciones micóticas que revierten satisfactoriamente con antimicóticos.

Según Informe de Posicionamiento Terapéutico de dapagliflozina/metformina en DM2, de la *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitario (AEMPS)*, el porcentaje de pacientes que presentó al menos una infección de vías urinarias fue superior en el grupo de dapagliflozina (2-11,8%) en comparación con el grupo placebo (1-5,1%) en los estudios a largo plazo en los que se añadió dapagliflozina al tratamiento con MET. (16)

4.3. Hipovolemia

Se suele producir en pacientes mayores de 75 años, que, a su vez, utilizan diuréticos de ASA (diuréticos que actúan en el Asa de Henle). También pueden producir aumento del hematocrito, creatinina y urea sérica. Cuando se administra canagliflozina en dosis de 100 y 300 mg pueden sufrir episodios de hipovolemia el 1.3% de los pacientes. Sin embargo, el tratamiento con empagliflozina no produjo eventos significativos (19, 31).

Por otra parte, el tratamiento con Dapagliflozina también podría inducir cambios en el perfil lipídico, tales como un incremento del colesterol total, del LDL y del HDL, y una disminución significativa de los triglicéridos (10, 32).

Otro efecto a tener en cuenta como consecuencia de la hipovolemia es que se puede producir hipotensión ortostática, sobre todo en ancianos, mayores de 75 años y con diabetes.

4.4. Cetoacidosis

Aunque los valores de glucosa en ayunas sean normales, en algunos pacientes se produce cetoacidosis diabética, cuando son tratados con iSGLT2. Esto es debido a que se produce bastante eliminación de glucosa por la orina (glucosuria), lo que origina un aumento del glucagón y, por tanto, una disminución de la insulina. No existe hasta la fecha una relación causal entre administrar una gliflozina y la aparición de la cetoacidosis. Pero, si se han descrito ya algunos casos que empiezan a preocupar. De ahí que se recomiende a los pacientes que se hagan controles de medición de cuerpos cetónicos en orina. En caso de aparecer hay que suspender el tratamiento de forma inmediata. (32)

Hay varios estudios en los que se afirma que existe un riesgo de 7 veces mayor de presentar cetoacidosis utilizando las gliflozinas. (19, 33).

4.5. Amputaciones y fracturas óseas

La *Agencia Europea del Medicamento (EMA)* no ha podido demostrar que la administración de iSGLT2 sea capaz de

Tabla 7. Tomada: *Farmacia Hospitalaria. FarmHosp. vol.38 no.6 Toledo nov./dic. 2014 (21).*

		Hipoglucemia (dapagliflozina vs placebo)	Infección del tracto urinario (dapagliflozina vs placebo)	Infección genital (dapagliflozina vs placebo)	Hipotensión (dapagliflozina vs placebo)
M	Ferrannini 2010 ¹⁰	2,9% vs 2,7%	5,7% vs 4,0%	12,9% vs 1,3%	1,4% vs 1,3%
	Bailey 2012 ¹¹	1,5% vs 0,0%	2,9% vs 1,5%	2,9% vs 2,9%	1,5% vs 0,0%
	Bailey 2010 ¹²	4% vs 3%	8% vs 8%	9% vs 5%	0% vs <1%
C	Strojek 2011 ¹³	7,9% vs 4,8%	5,3% vs 6,2%	6,6% vs 0,7%	0,7% vs 0,0%
	Rosenstock 2012 ¹⁴	0,0% vs 0,7%	5,0% vs 7,9%	8,6% vs 2,9%	-
	Wilding 2012 ¹⁵	53,6% vs 51,8%	10,2% vs 5,1%	10,7% vs 2,5%	1,5% vs 1,0%
	Nauck* 2011 ¹⁶	3,4% vs 39,7%	10,8% vs 6,4%	12,3% vs 2,7%	1,5% vs 0,7%

M: monoterapia; C: combinación.
*Nauck et al comparan dapagliflozina vs glipizida, en lugar de placebo.

producir amputaciones y fracturas óseas. Es una RAM poco prevalente.

En el estudio CREDECENCE17, no se ha podido concluir que exista un incremento de amputaciones cuando se administra canagliflozina a los pacientes con respecto al grupo placebo. (34)

En el estudio CANVAS, (administración de canagliflozina) la incidencia de amputaciones fue muy baja del orden de 0,6 casos por 1.000 pacientes/año. Mientras que en el grupo placebo fue de 0,3 casos por 1000 pacientes/año. El riesgo de amputación es mayor cuando los pacientes presentan algunas patologías como la neuropatía o vasculopatías, o bien que dichos pacientes tengan antecedentes de amputaciones previas. En estos casos no es conveniente el uso de los inhibidores de la SGLT2. (35).

No obstante, se confirmó una mayor tendencia a las fracturas cuando los pacientes habían sido tratados con canagliflozina frente a placebo. (35)

En la tabla 7 se puede observar los efectos secundarios en cuanto a hipoglucemia, infección del tracto urinario, infección genital e hipotensión en varios estudios, utilizando dapagliflozina como tratamiento, ya sea sola o en combinación con otros ADOs.

En la tabla 8 se ilustra un esquema de la Revista Cubana de Endocrinología en los que se agrupan los efectos adversos de las gliflozinas en función del grado de frecuencia en los que ocurren.

Así podemos clasificarlas, en muy frecuentes, frecuentes, poco frecuentes y raras. Sin embargo, en el caso de la cetoacidosis diabética (CAD), aunque aparece como rara en las indicaciones de los laboratorios, no es así, en la práctica médica diaria, pues se están comunicando más casos de lo que se debería esperar, convirtiéndose en un efecto indeseable de primera magnitud, pues puede producir hospitalizaciones de los pacientes, y lo que es más grave, la muerte.

4.6. Gangrena de Fournier

Se trata de una infección muy rara que puede provocar la muerte del paciente. Se produce de forma muy puntual y se ha detectado, a través del sistema de farmacovigilancia. Esto ha provocado que se produzca una alerta sanitaria por parte de la *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)*. (36,37)

4.7. Fallo renal agudo

Hay estudios que nos indican que no tienen un riesgo superior respecto a otros antidiabéticos orales o frente a placebo. Sin embargo, el uso de los iSGLT2 en la práctica médica diaria ha hecho que se notifiquen algunos casos de daño renal. Para evitar la aparición de daño renal, es conveniente, mientras se administran los iSGLT2 seguir un control estricto de la función renal y usarlos con mucho cuidado en individuos que presentan algún tipo de patología renal. (36,37)

4.8. Tumores

No podemos afirmar de forma clara que se pueda producir una mayor incidencia, cuando se usa dapagliflozina y empagliflozina de tumores de vejiga, próstata y de mama. Así, por ejemplo, en un metanálisis reciente no se ha podido comprobar el que haya una mayor incidencia de neoplasias o de cáncer de vejiga. (36,37)

5. Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca con los iSGLT2

5.1. Mecanismo de acción de los iSGLT2 en la protección cardíaca

Para poder explicar el mecanismo de acción de los iSGLT2, con respecto a la protección cardíaca se han propuesto varias hipótesis. En concreto nos vamos a fijar en tres hipótesis, que son las que, a priori, parecen más acertadas para explicar dicho mecanismo de acción, a saber: la mejoría en el desempeño del ventrículo izquierdo secundario a la disminución de la precarga y la poscarga, el cambio en el sustrato metabólico por parte de los cardiomiocitos y, finalmente, el bloqueo del intercambiador de Na^+ / H^+ en el miocardio (38).

En el primer caso, se va a producir una mejoría en el funcionamiento del ventrículo izquierdo (VI) debido a que se produce una reducción de la precarga y poscarga. Esta disminución, es debida a que los iSGLT2 producen diuresis osmótica y excreción de Na^+ . Como consecuencia de ello se produce una disminución del volumen sanguíneo, provocando, al mismo tiempo, una reducción de la presión arterial y de la rigidez de las paredes de las arterias y esto tiene un efecto beneficioso sobre el corazón. (38).

Con respecto al segundo caso ocurre que al administrar una gliflozina o inhibidor de SGLT2 se produce una reduc-

Tabla 8. Esquema tomado de Revista Cubana de Endocrinología. Esquema de RAM de las Gliflozinas (11).

	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Efectos secundarios y reacciones adversas	Hipoglucemia cuando se usa Sulfonilureas o insulina.	Vulvovaginitis, balanitis, y otras infecciones genitales, ITU, poliuria o polaquiuria. Prurito generalizado, exantema, estreñimiento, sed náuseas y aumento de los lípidos en suero.	Hipovolemia, disuria, aumento de la creatinina en sangre/disminución de la tasa de FGe, aumento del hematocrito. Fallo renal (en caso de depleción de volumen), hiperpotasemia, hiperfosfatemia, amputaciones en miembros inferiores (principalmente en los dedos de los pies) y fractura ósea.	Cetoacidosis diabética.

ción de la liberación de la hormona insulina y, por tanto, un aumento en la síntesis de glucagón. Esto provoca un aumento de la formación de cuerpos cetónicos en el hígado, especialmente β -hidroxibutirato. Los cuerpos cetónicos son un magnífico combustible para el cardiomiocito, el cual pasa a utilizarlos como sustrato energético en lugar de los ácidos grasos libres. Al cambiarse el combustible energético se produce una reducción de la demanda miocárdica de oxígeno y se mejora la función cardíaca y renal. Además, es posible que el β -hidroxibutirato tenga propiedades antioxidantes y antiarrítmicas (38).

Con respecto al tercer caso o hipótesis apunta a que los iSGLT2 pueden inhibir directamente la isoforma 1 del intercambiador de Na^+/H^+ en el miocardio. El incremento en la actividad del intercambiador Na^+/H^+ se está usando como un marcador temprano de daño del cardiomiocito, falla cardíaca y muerte cardiovascular. La utilización de un inhibidor de SGLT2, lo que hace es bloquear dicho intercambiador de esta forma se reducen los niveles de Na^+ y Ca^{2+} en el citoplasma del cardiomiocito y, por tanto, un incremento de los niveles de calcio al interior de la mitocondria (39)

Podemos resumir en la siguiente figura los mecanismos del beneficio de los iSGLT2 en la IC.

5.2. Gliflozinas en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Existen varios estudios donde se ha comprobado la seguridad cardiovascular de las gliflozinas que actualmente se comercializan, entre ellos podemos citar: EMPA-REG Outcomes, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 y VERTIS. Los pacientes o participantes de estos ensayos son diferentes en cuanto a sus características. (40). Tanto en los ensayos EMPA-REG (se administraba empagliflozina) y VERTIS (se administraba ertugliflozina) más del 99% de los pacientes presentaban ya enfermedad cardiovascular diagnosticada, mientras que en el estudio CANVAS (se administraba canagliflozina) el 35% de los pacientes presentaban DM2 y, además, tenían asociados dos o más factores de riesgo cardiovascular (FRCV), pero sin enfermedad cardiovascular diagnosticada (prevención primaria). (40)

Por otra parte, en el estudio DECLARE-TIMI 58 (se administraba dapagliflozina), esta proporción de pacientes ascendía al 59.4%. (40)

Tanto en EMPA-REG como CANVAS se pudo comprobar que se producía una reducción de sufrir un efecto cardiovascular de algo más del 14%. Sin embargo, en los ensa-

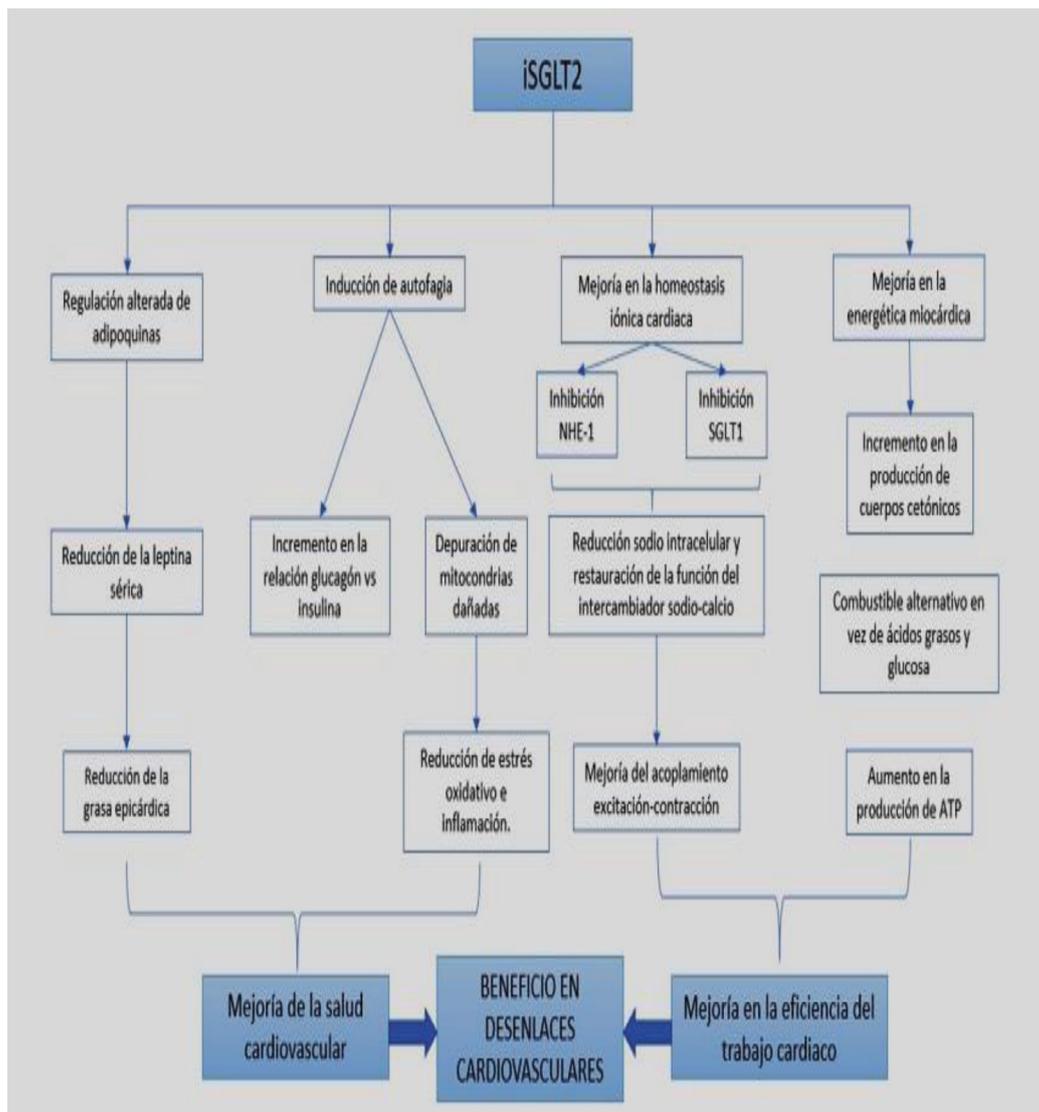


Figura 7. Mecanismos potenciales de los iSGLT2 en insuficiencia cardíaca. (39).

vos DECLARE y VERTIS, apenas si se notó dicha reducción de efectos indeseables cardiovasculares, por lo que se dio como no significativa dicha reducción. Por otro lado, añadir que cuando se administra canagliflozina a pacientes con varios factores de riesgo cardiovascular, también se observaba una reducción importante de los efectos cardiovasculares indeseables, tal y como nos mostraba el programa CANVAS. (40)

Wiviott et al. (41), en un ensayo realizado con pacientes diagnosticados de DM2 y tratamiento con dapagliflozina no encontraron datos suficientemente relevantes como para indicar que se producía una reducción significativa de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ACVI, con respecto al grupo placebo. Por el contrario, si encontraron una reducción significativa de hospitalización por IC y de muerte cardiovascular. (41)

En un estudio en donde se formaron dos grupos de pacientes, a uno se le administró dapagliflozina y al otro se le administró inhibidores de la DDP-4 (dipeptidil peptidasa-4), es decir, se trataba de comparar la acción de la dapagliflozina con los inhibidores de la DDP-4, se pudo observar que se producía una reducción significativa de los riesgos cardiovasculares y de la mortalidad por todas las causas en el gru-

po de dapagliflozina en comparación con el grupo de los inhibidores de la DDP-4. Estudio realizado por Persson F et al (42).

El programa CANVAS lo que se hizo fue recoger datos de dos ensayos con más de diez mil participantes, los cuales presentaban DM2 y alto riesgo cardiovascular. El sistema elegido fue el aleatorio para la asignación de los pacientes a los distintos grupos, así en un grupo se prescribió canagliflozina y al otro se les administró placebo. El seguimiento se realizó durante 47 meses. (11)

En este ensayo el riesgo de efectos cardiovasculares indeseables fue menor en el grupo que había recibido canagliflozina con respecto al grupo placebo. Por tanto, y a modo de conclusión podríamos decir que la canagliflozina podría presentar un efecto protector del corazón. No obstante, parece ser que se comprobó un ligero aumento del riesgo de amputación principalmente de los dedos de las extremidades inferiores. (11)

Tanto los resultados del programa CANVAS como los resultados del ensayo EMPA-REG OUTCOME son muy parecidos o semejantes, con la diferencia de que en el primero se administró canagliflozina y en el segundo se adminis-

Tabla 9. Estudio comparativo de los distintos estudios. Tabla tomada de Tomada de la Revista Uruguaya de Cardiología, vol 36, num 2, e401, 2021, Julio. (44).

	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS	DECLARE TIMI 58	CREDENCE	DAPA-HF	EMPEROR- Reduced	VERTIS	DAPA-CKD
Año	2015	2017	2019	2019	2019	2020	2020	2020
Agente SGLT2i	Empagliflozina	Canagliflozina	Dapagliflozina	Canagliflozina	Dapagliflozina	Empagliflozina	Ertugliflozina	Dapagliflozina
Participantes (N)	7.028	10.142	17.16	4.401	4.744	3.730	8.246	4304
Grupo SGLT2i	4.687	5.795	8.582	2.202	2.373	1.863	5.499	2152
Grupo placebo (N)	2.333	4.347	8.578	2.199	2.371	1.867	2.747	2152
Edad, años (promedio ±DS)	63 (9)	63 (8)	64 (7)	63 (9)	66 (11)	67 (11)	64 (8)	62
Mujeres (%)	29	36	37	34	23	24	30	33
Diabetes (%)	100	100	100	100	42	50	100	68
Paciente con IC (%)	10	14	10	15	100	100	24	11
Seguimiento (años)	3.1	2.4	4.2	2.6	1.5	1.3	3	2.4
MACE HR (IC 95%)	0,86 (0,75-0,97)	0,86 (0,75-0,97)	0,93 (0,84-1,03)	0,80 (0,67-0,95)			0,97 (0,85-1,11)	
MUERTE CV HR (IC 95%)	0,62 (0,49-0,77)	0,47 (0,72-1,06)	0,98 (0,82-1,17)	0,78 (0,61-1,00)	0,82 (0,69-0,98)	0,92 (0,75-1,12)	0,92 (0,77-1,03)	0,81 (0,58-1,12)
HxIC HR (IC 95%)	0,65 (0,50-0,85)	0,67 (0,52-0,87)	0,73 (0,61-0,88)	0,61 (0,47-0,80)	0,70 (0,59-0,83)	0,69 (0,59-0,86)	0,70 (0,54-0,90)	
Mcv / HxIC HR (IC 95%)	0,66 (0,55-0,79)	0,78 (0,67-0,91)	0,83 (0,73-0,95)	0,69 (0,57-0,83)	0,75 (0,65-0,85)	0,75 (0,65-0,86)	0,89 (0,75-1,03)	0,71 (0,55-0,92)
Eventos renales HR (IC 95%)	0,54 (0,40-0,75)	0,60 (0,47-0,77)	0,53 (0,43-0,66)	0,70 (0,59-0,82)	0,71 (0,44-1,16)	0,50 (0,32-0,77)	0,81 (0,64-1,03)	0,56 (0,45-0,68)

MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores; HxIC: hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca; HR: hazard ratio; Mcv: mortalidad cardiovascular.

tró empagliflozina. En el caso del ensayo EMPA-REG OUTCOME se produjo una reducción importante de los riesgos de efectos cardiovasculares indeseables de más gravedad en pacientes con DM2 con respecto al programa CANVAS. (11)

En el estudio DAPA-HF, se administra dapagliflozina a pacientes que presentaban IC con Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo reducida. En este estudio, se incluyeron cuatro mil setecientos pacientes con FEVI por debajo o igual a 40 y con valores de filtrado glomerular superior a 30 mL/min/1,72 m². De todos estos pacientes, aproximadamente, el 42% tenían un diagnóstico de DM2. Se formaron dos grupos de manera aleatoria, en uno se administró dapagliflozina en dosis de 10 mg y al otro grupo se le administró un placebo. Con este ensayo se trataba de estudiar el empeoramiento de la Insuficiencia Cardíaca (IC) o la mortalidad cardiovascular (CV). El seguimiento de este ensayo fue de 18 meses. Los resultados arrojados fueron que se produjo una reducción estadísticamente significativa del empeoramiento de la Insuficiencia Cardíaca o mortalidad cardiovascular, en el grupo tratado con dapagliflozina, en torno al 26%, frente al grupo al que se le administró el placebo. También se produjeron reducciones significativas en otras variables. (43)

Fue en el año 2020 cuando se publicaron los resultados del estudio Emperor Reduced que administraba empagliflozina en pacientes con Insuficiencia Cardíaca (IC). Este estudio es muy semejante al del DAPA-HF, pero, además de tener como objetivo primario el empeoramiento de la IC o la mortalidad cardiovascular, se estudiaba también el empeoramiento que se podía producir del filtrado glomerular (FG). (43)

En el ensayo Emperor Reduced, participaron pacientes que presentaban una fuerza de eyección del ventrículo izquierdo que era menor a la de los pacientes que participaron en el estudio DAPA-HF. Además, se tuvieron en cuenta otros factores más específicamente cardíacos y, además, algunos

de estos pacientes habían sido tratados con neprilisina. El seguimiento se realizó a 64 semanas y se pudo comprobar que se producía una reducción de 1/4 de los pacientes que necesitaban hospitalización por Insuficiencia Cardíaca y un 1/2 de reducción en cuanto al riesgo referente al filtrado glomerular. Sin embargo, no se produjo una reducción de la mortalidad total ni de la mortalidad cardiovascular. (43)

En otro estudio, consistente en un metanálisis de ocho ensayos y en el que participaron cerca de 60.000 pacientes se pudo llegar a que independientemente de la presencia de DM2, IC y del FG, la administración de gliflozinas produce una significativa reducción de pacientes hospitalizados, que se puede cifrar en casi un tercio. Así mismo, se produce un 9% de reducción en cuanto al riesgo de un infarto grave y una reducción del 16% de mortalidad global y de mortalidad por fallo cardiovascular. Por último, en dicho metanálisis se observó también una reducción en torno al 38% de los efectos renales, según la siguiente tabla. (42,43)

Como consecuencia de estos estudios podemos afirmar que las gliflozinas se pueden usar en la IC, independientemente de que haya o no FEVI reducida.

En definitiva, los iSGLT2 son los primeros principios activos que actúan como antidiabéticos, pero que a su vez son capaces de reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC) en pacientes con DM 2.

Cuando se analizan estudios secundarios referidos a la seguridad cardiovascular de las gliflozinas, se observa que estos fármacos son capaces de disminuir el riesgo de hospitalización por Insuficiencia Cardíaca y esto lo hacen tanto en pacientes que tienen un diagnóstico establecido de Insuficiencia Cardíaca como en aquellos pacientes que no poseen ese diagnóstico. Por lo tanto, las gliflozinas

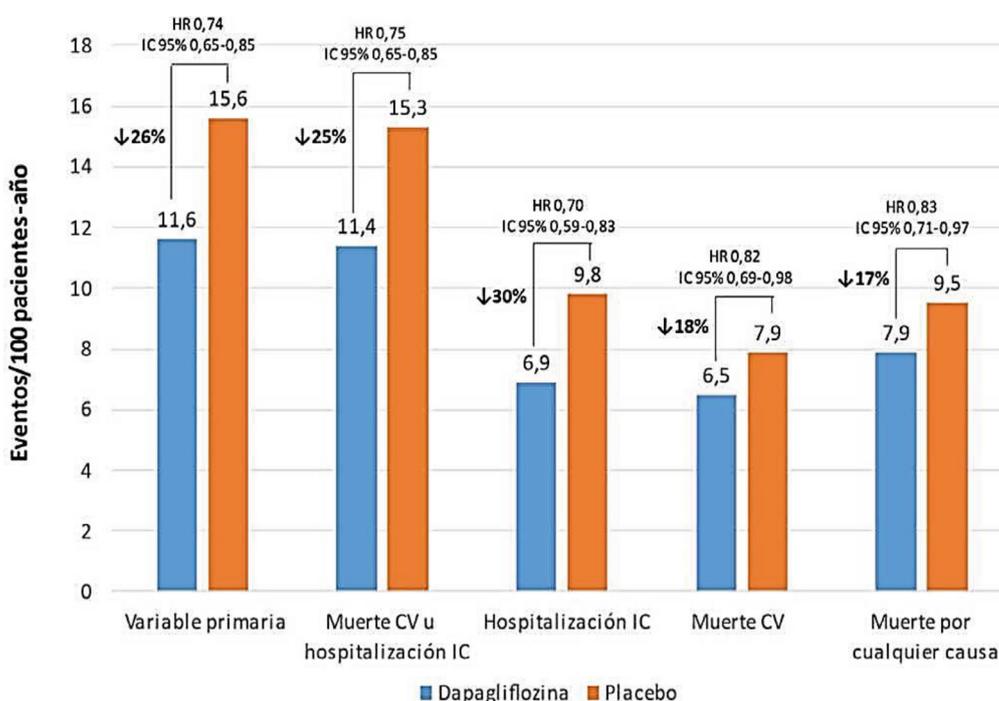


Figura 8. Resultados principales del estudio DAPA-HF. Tomada de Medicina de Familia. Semergen. (50).

(dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y ertugliflozina) podemos utilizarlos como principios activos que pueden ser administrados en pacientes con DM2 y, que además tienen un diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca, pero también, en diabéticos que presentan un perfil alto de riesgo de desarrollar Insuficiencia Cardíaca. Hasta el momento, parece ser que tanto dapagliflozina, como canagliflozina y sobre todo empagliflozina han demostrado ser efectivos en pacientes con IC y fracción de eyección reducida, incluso en pacientes sin DM 2 (44).

Vamos a citar, además, dos estudios, el CVD-REAL 1 y 2 que se realizaron con iSGLT2, que están basados en la práctica clínica real. El CVD-REAL 1 estudió datos de 309.056 pacientes de 6 países (Japón, Corea del Sur, Singapur, Australia, Israel y Canadá). Se compararon pacientes que acababan de iniciar el tratamiento con iSGLT2 contra otros antidiabéticos en la práctica del mundo real y con diferentes iSGLT2, teniendo como objetivo principal el desarrollo de IC y muerte. En este caso el 39% de los pacientes presentaron una reducción significativa en cuanto a la Insuficiencia Cardíaca (IC). Sin embargo, esta reducción fue del 51% para la mortalidad por cualquier causa, y de una reducción del 46% en caso de Insuficiencia Cardíaca (IC) o muerte. Por tanto, se concluyó que el tratamiento con iSGLT2 contra otros ADOs presenta menor riesgo de IC congestiva y muerte (45).

En el estudio CVD-REAL 2 el objetivo fue evaluar resultados CV en pacientes que comenzaron con iSGLT2 contra otros antidiabéticos en regiones de Asia, Pacífico, Oriente Medio y América del Norte. Se utilizó la misma metodología del CVD-REAL 1. Se incluyeron 235.064 pacientes en cada grupo. Se observó que cuando se administran las gliflozinas en vez de otros ADOs se producía un menor riesgo de infarto de miocardio, muerte, IC, y accidente cerebrovascular (45).

Estos estudios nos indican que los beneficios obtenidos con empagliflozina en un ensayo aleatorizado podrían ser aplicables a otros fármacos como dapagliflozina, canagliflozina

y a una gran variedad de pacientes con DM2 en la práctica del mundo real (45).

Un metanálisis de Zelniker et al (45), de ensayos publicados hasta el 24 de septiembre de 2018, con diferentes iSGLT2 contra placebo en pacientes con DM2, tenía como objeto observar la repercusión CV, muerte y hospitalización por IC. Se incluyeron como objetivos de eficacia los efectos cardiovasculares adversos más importantes (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte cardiovascular), así mismo, también se incluyó la progresión de la enfermedad renal y la combinación de muerte cardiovascular u hospitalización por Insuficiencia Cardíaca. Los resultados obtenidos de este estudio, arrojaron que los efectos CV mayores se reducían en un 11%. También se producía una disminución en torno al 45% del riesgo de enfermedad del riñón. En el caso de muerte cardiovascular u hospitalización por Insuficiencia Cardíaca, esta reducción era de un 23% aproximadamente. Sin embargo, el beneficio era casi igual en aquellos pacientes con y sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica (45, 46).

En 2020, la *Sociedad Argentina de Cardiología (SAC)* y la *Federación Argentina de Cardiología (FAC)*, concluyeron que el tratamiento está indicado en pacientes con fuerza de eyección menor al 40%, independientemente de que el paciente tenga diabetes. También, se recomienda el uso de los iSGLT2 en aquellos casos en los que la fuerza de eyección sea mayor al 40% pero que los pacientes presenten un deterioro moderado de la función renal, albuminuria y en diabéticos con fuerza de eyección mayor al 40% con alto riesgo de CV o disfunción ventricular asintomática. (47).

Así mismo, en el año 2020, la *Sociedad Cardiovascular Canadiense y de Insuficiencia Cardíaca (CCS/CHFS)*, recomienda el uso de los iSGLT2 en los pacientes que no presenten diabetes y que tengan Insuficiencia Cardíaca con fuerza de eyección reducida, ya que se ha corroborado que mejoran los síntomas y calidad de vida de los pacientes (48).

Tabla 10. Tabla tomada del Consejo Argentino de Residentes de Cardiología. Puntos finales de eficacia y seguridad de los principales ensayos clínicos de los iSGLT2 en pacientes diabéticos. (48).

	EMPAREG Empagliflozina (2015)	CANVAS Canagliflozina (2017)	CREDESCENCE Canagliflozina (2019)	DECLARE TIMIS8 Dapagliflozina (2019)	VERTIS CV Ertugliflozina (2020)
Pacientes (n)	7020	10142	4401	17160	8246
MACE	↓	↓	↓	=	=
Muerte CV	↓	=	↓	=	=
Internación por ICC	↓	↓	↓	↓	↓
End Point renales	↓	↓	↓	↓	↓
Progresión de albuminuria	↓	↓	↓	↓	

MACE: Muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal CV: Cardiovascular
IC: Insuficiencia cardíaca congestiva

Tabla 11. Tabla tomada del Consejo Argentino de Residentes de Cardiología. Pacientes con IC y con fracción de eyección reducida (48).

	DAPA-HF	EMPEROR-Reduced
FARMACOS	Dapagliflozina vs placebo	Empagliflozina vs placebo
Pacientes (n)	4744	3730
Muerte cardiovascular/hospitalización por insuficiencia cardíaca	0.75 (0.65-0.85)	0.75 (0.65-0.86)
Primera hospitalización por insuficiencia cardíaca	0.70 (0.59-0.83)	0.69 (0.59-0.81)
Muerte cardiovascular	0.82 (0.69-0.98)	0.92 (0.75-1.12)
Punto final renal compuesto	0.71 (0.44-1.16)	0.50 (0.32-0.77)

En la tabla 10 se puede observar como dato más significativo que hay una reducción de los eventos MACE en todos los ensayos clínicos, menos en el Declare Time 58 y en el Vertis CV, que incluyen dapagliflozina y ertugliflozina. Sin embargo, todos los ensayos muestran una disminución estadísticamente significativa de la hospitalización por Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC). La progresión de albuminuria disminuye en todos los ensayos, excepto en el Vertis Cv, que administra ertugliflozina, en donde sus resultados no son conocidos.

En la administración de empagliflozina y dapagliflozina a pacientes que tienen DM2, Insuficiencia Cardíaca e Insuficiencia Renal se puede observar que hay una disminución estadísticamente significativa de algunos efectos como pueden ser la reducción de la mortalidad total, del fallo renal, del infarto de miocardio, del accidente cerebrovascular y de la muerte por CV, o incluso de la hospitalización por Insuficiencia Cardíaca. Esto fue demostrado en los ensayos

Tabla 12. Resultados más importantes de estudios seleccionados con respecto a la DM, IC e IR. NS: no significativos. ND: no disponibles. Tabla tomada de Farmacología Cardiovascular. Enero 5 de 2021 (49).

	Diabetes	Insuficiencia cardíaca	Insuficiencia renal
Estudio pivotal	EMPAREG-OUTCOME	DAPA-HF	DAPA-CKD
Fármaco	Empagliflozina	Dapagliflozina	Dapagliflozina
pacientes con DM2	100%	40%	70%
Mortalidad total	-32%	-17%	-31%
Muerte CV	-38%	-18%	-19% (NS)
Hospitalización por IC	-35%	-30%	-29%
Evento renal	ND	-29% (NS)	-41%
Infarto de miocardio	-21% (NS)	NS	ND
ACV	+8% (NS)	NS	ND

clínicos EMPERAREG-OUTCOME, DAPA-HF y el DAPA-CKD. (49)

Estos resultados se simplifican en la tabla 12. Destacar, que los tres estudios se han realizado administrando empagliflozina y dapagliflozina, pero con un número diferente de pacientes que tienen DM2, para observar sus efectos en cuanto a mortalidad total, mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio y hospitalización por insuficiencia cardíaca.

No obstante, y para finalizar los datos obtenidos hasta ahora en pacientes con fracción de eyección preservada y sin padecer diabetes, son muy limitados y habrá que esperar a los resultados de dos grandes estudios con dapagliflozina (DELIVER-HF) y con empagliflozina (EMPEROR-Preserved), para que nos indiquen si es posible su uso en estos casos.

DISCUSIÓN

Hoy en día el uso de los inhibidores de los SGLT2, debido, principalmente a la importancia que su uso está tomando hoy en día en la práctica médica diaria, tanto para el tratamiento de la DM2 como para la Insuficiencia Cardíaca, ya que se ha podido demostrar, a través, de los distintos ensayos clínicos que, son capaces de reducir los niveles de glucosa en sangre y además producir efectos cardiovasculares y renales beneficiosos.

La eficacia de estos iSGLT2 se ha medido en función de la reducción de los valores de HbA1c (objetivo de un buen tratamiento de la DM 2, es obtener un buen control glucémico con valores de HbA1c inferior al 7%), así como otros parámetros como es la pérdida de peso.

A lo largo de esta revisión bibliográfica hemos podido comprobar que el uso de los iSGLT2 en monoterapia ha resultado ser eficaces frente a placebo, pero su eficacia en cuanto a reducción de los valores de HbA1c no es superior al de los ADOs clásicos. No obstante, los podemos

considerar como buena opción terapéutica en el tratamiento de la DM 2 cuando exista un mal control glucémico con los ADOs.

El efecto de los iSGLT2 sobre los niveles de glucosa en sangre no es dependiente de la cantidad de insulina que sea capaz de secretar el páncreas, e incluso su acción farmacológica es independiente de la funcionalidad de las células Beta del páncreas. Por ello, podemos afirmar que las gliflozinas pueden ser administradas como terapia única o monoterapia para el tratamiento de la DM2, independientemente de la etapa en la que se encuentre la enfermedad. Eso sí, una de las condiciones fundamentales para administrar gliflozinas es que el filtrado glomerular del paciente (FGe) no sea inferior a 60mL/min/m². Por tanto, no se administrarán en pacientes con enfermedad renal crónica.

A parte de su efecto reductor de la glucemia, estos iSGLT2 no provocan hipoglucemias, producen una pérdida de peso significativa, lo que es aconsejable en pacientes con DM2, inducen una disminución de los valores de tensión arterial, tienen efectos cardioprotectores, produciendo una reducción de eventos adversos cardiovasculares y de la mortalidad cardiovascular, como hemos indicado anteriormente.

Todas estas ventajas están haciendo de estos fármacos que su uso empiece a extenderse cada vez más.

No obstante, presentan efectos adversos que, en algunos casos, son significativamente muy importantes. Entre estos efectos adversos cabe citar las infecciones genitourinarias tanto de tipo bacteriano como de origen micótico, principalmente en pacientes del sexo femenino, donde la prevalencia es más elevada. Otro efecto adverso y, que puede resultar muy grave o incluso mortal es la cetoacidosis y, por último podemos destacar el daño renal.

En las infecciones del tracto genitourinario inferior, aunque son las reacciones adversas más frecuentes, generalmente no suelen dar complicaciones graves, pues se responden al tratamiento clásico de antibióticos o antimicóticos, siendo muy pocos los casos que requieren hospitalización por este efecto adverso.

Con respecto a la cetoacidosis, señalar que esta podría aparecer cuando hay una baja reserva de insulina y un aumento de glucagón, en pacientes con LADA (latent autoimmune diabetes in adults), en casos provocados por cirugía, en ejercicio físico intenso, en infecciones graves, en ayuno prolongado y en otras situaciones de estrés físico. En caso de detectarse cetoacidosis, la recomendación es suspender de inmediato el tratamiento y tratar en consecuencia. Este efecto se da de forma rara (1 por cada 1000), según los ensayos de los laboratorios, pero, sin embargo, los casos notificados a farmacovigilancia nos indican que son más frecuentes de lo que indican en sus estudios los laboratorios farmacéuticos y de ahí que prestemos especial vigilancia a este efecto adverso.

Con respecto al daño renal, es causado debido al bloqueo que producen los iSGLT2 en la reabsorción en el TP de glucosa, como consecuencia de ese bloqueo, se produce glucosuria, diuresis osmótica y reducción de la reabsorción proximal de Na⁺, lo que provoca o induce natriuresis y disminución del volumen plasmático, es decir se genera una

disminución del FGe, al principio del tratamiento, para luego atenuarse de forma significativa. Por eso, no es aconsejable usarlos conjuntamente con diuréticos IECA o del ARA 2. Para evitar este daño renal se debe proceder a evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con gliflozinas.

La redGDPS recomienda que se utilicen los iSGLT2 como segunda opción terapéutica que pacientes que tengan obesidad en grado 2 o pacientes con HbA1c <8 y 8-10%.

Por otra parte, los buenos resultados arrojados en los estudios EMPA-REG OUTCOME, en donde la empagliflozina también redujo el riesgo de eventos cardiovasculares y del CVD-REAL, va a dar lugar a que se produzca un aumento de la prescripción de estos fármacos en los años venideros.

En el estudio CVD REAL se pudo observar que se producía una reducción en la IC del 39%, que en el caso de mortalidad de cualquier causa era del 51% y del 46% para reducción de IC o muerte.

Como hemos comprobado anteriormente, en el supuesto caso de pacientes con Insuficiencia Cardíaca (IC) y con fuerza de eyección reducida, el ensayo clínico DAPA-HF ha demostrado una mejoría notable en cuanto a los efectos de muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca y mortalidad total, cuando se administra canagliflozina e incluso mejora de forma significativa la calidad de vida de los pacientes.

Por todo ello, consideramos que dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y ertugliflozina deberían considerarse como una buena opción para el tratamiento de la IC-FER.

Como hemos podido comprobar en el programa CANVAS se presentó un menor riesgo de efectos cardiovasculares indeseables cuando se administraba canagliflozina comparados con los pacientes pertenecientes al grupo placebo. De ahí que podamos concluir que la administración de canagliflozina pueda tener efectos cardioprotectores beneficiosos para la Insuficiencia Cardíaca (IC).

En resumen, las gliflozinas (dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y ertugliflozina) se pueden indicar en caso de IC con un margen de seguridad importante.

Por último, hacer una advertencia sobre los iSGLT2, siguiendo las recomendaciones de O. Esteban-Jiménez et al (50), perteneciente a la *Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (Semergen)* en donde se nos advierte de que un gran porcentaje de las reacciones adversas de los iSGLT2 detectadas en Atención Primaria son graves y necesitan de hospitalización de los pacientes, e incluso algunas estas reacciones adversas pueden ser mortales. Es fundamental comunicar a las autoridades sanitarias todos los efectos adversos que se están dando en la práctica médica diaria.

De ahí, que sea aconsejable, por no decir obligatorio, el usar estos iSGLT2 con mucha precaución, notificando de manera inmediata a Farmacovigilancia todos los efectos adversos que se van presentando en la práctica médica

diaria, haciendo especial hincapié en la aparición de la cetoacidosis metabólica (CAD).

CONCLUSIONES

1. La DM 2 es una enfermedad crónica y progresiva, que se está convirtiendo en una auténtica epidemia a nivel mundial, con unos gastos desmesurados y, que necesita un abordaje integral de los pacientes, para retrasar o eliminar las consecuencias que dicha patología causa. De ahí, que sea fundamental el desarrollo de nuevos fármacos, junto con una buena educación diabetológica, una alimentación saludable y un ejercicio físico adecuado, que eliminen la obesidad y el sedentarismo.
2. Para el abordaje terapéutico de la DM 2, y para obtener un buen control glucémico, tenemos que tener en cuenta, además del tratamiento farmacológico, las características de la enfermedad, las comorbilidades, las necesidades y preferencias del paciente y los recursos sanitarios disponibles.
3. En los primeros estadios de la DM 2, podremos tratarla con una dieta saludable, hipocalórica, en caso de obesidad y ejercicio físico suficiente. Para el tratamiento farmacológico en las primeras fases de la enfermedad, va a ser la metformina, el fármaco de elección, siempre que sea bien tolerada por el paciente.
4. Hasta ahora el tratamiento de la DM2, ha consistido en suministrar insulina suficiente para compensar la deficiencia de la misma que no podía producir el páncreas y evitar, en la medida de lo posible la resistencia de los receptores celulares a dicha hormona. Sin embargo, el uso de las gliflozinas o iSGL2 nos va a permitir poder tratar de forma eficaz la DM2, independientemente de la cantidad de insulina que produzca el páncreas, así como de la resistencia de los receptores celulares a la insulina. Precisamente, esto va a suponer un gran avance y una gran ventaja del uso de los iSGL2, lo que nos abre unas perspectivas muy halagüeñas para el tratamiento de la DM2.
5. Los diferentes estudios relacionados en este trabajo nos muestran que las gliflozinas (dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y ertugliflozina), son fármacos que disminuyen los niveles de glucosa en sangre, presenta efectos cardioprotectores y renales, no producen hipoglucemias y presentan un perfil de seguridad lo suficientemente bueno, como para poder ser usados, tanto en la DM2 como en la IC con Fuerza de Eyección del Ventrículo Izquierdo reducida (FEVI). Los iSGL2 constituyen una nueva alternativa al tratamiento de la DM 2, pero será la práctica clínica diaria la que determinará el papel de estos fármacos en el tratamiento a largo plazo.
6. Estudios como el CAVAS, EMPA-RED OUTCOME y CRE-DENCE, entre otros, han demostrado su eficacia y seguridad debido a los pocos efectos adversos producidos. No obstante, se necesitan más estudios y sobre todo la práctica clínica diaria, para observar su verdadera utilización en DM 2 e IC.
7. Los iSGL2 están indicados en individuos de más de 18 años con DM 2 y en pacientes con FGe > 60 mL/min/ 1.72 m², en monoterapia, siempre y cuando la dieta, el ejercicio físico y la metformina no consiguen un control glucémico adecuado o en combinación con otros ADOs e insulina. La combinación metformina e iSGL2 mejora el control glucémico y presenta un perfil de seguridad como el de sus monocompuestos.
8. Estos fármacos llevan pocos años utilizándose y, por tanto, aún faltan datos de su seguridad a largo plazo. Es por ello, que se debería hacer un seguimiento muy estrecho por parte de farmacovigilancia, tanto de sus efectos positivos, como de sus reacciones adversas. No obstante, están ya considerados en las principales asociaciones (ADA, AAEC, etc...), como fármacos cuyo uso puede resultar ventajoso para el control de la glucemia.
9. Recientemente los iSGL2 han demostrado tener un efecto positivo en eventos cardiovasculares en pacientes con IC con fuerza de eyección reducida (FEVI), independientemente de la presencia de DM 2.
10. Sin embargo, tenemos que hacer una objeción importante y es que estos fármacos son capaces de producir cetoacidosis, que puede resultar mortal, sobre todo en individuos con baja reserva insulínica o con factores precipitantes. Aunque los estudios de los laboratorios indican que es un efecto adverso raro (1 por cada 1000), la evidencia de la farmacovigilancia y de la práctica clínica diaria, nos indica que este número es mucho mayor de lo que dicen los informes de los laboratorios y los estudios aportados, de ahí, que se aconseje, a la hora de prescribir estos fármacos, que se haga con un control riguroso de los pacientes, monitorizando los cuerpos cetónicos en orina, para detectar tempranamente la cetoacidosis.

Así mismo, creemos que la cetoacidosis está falseada en la práctica clínica diaria, ya que no todos los casos que aparecen son comunicados debidamente a las autoridades sanitarias.

RESEÑAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Web de la OMS [Internet]. Mundial. Última actualización 16/09/2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. Web de la SED (Sociedad Española de Diabetes. (Internet). Disponible en: <https://www.sediabetes.org/cientifico-y-asistencial/investigacion/proyectos-de-investigacion/estudio-dibet-es/>
3. Autores: Katzung B. J., Trevor A. J.: Farmacología Básica y Clínica, págs. 723-732. McGraw Hill. 13ª Edición. 2015.
4. Fuente Valerón P, De Pablos-Velasco, P .L.: Limitaciones de los fármacos dependientes de insulina para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Med. Clin. (Barc). 2013;141 (supl,2):20-25.

5. Web de Fundación redGDPS. Actualizado al año 2020. [Internet] Disponible en: <https://www.redgdps.org/algorithmo-de-tratamiento-de-la-dm2-de-la-redgdps-2020#:~:text=El%20Algoritmo%20RedGDPS%202020%2C%20mantiene,de%20todas%20las%20opciones%20posibles.&text=Todas%20las%20recomendaciones%20de%20nuestro,han%20demostrado%20reducci%C3%B3n%20de%20eventos>.
6. Autores: Martínez Brocca María Asunción, Marmesat Rodas Barbara; Aresté Fosalba Nuria, Ávila Lachica Luis, Bianchi Llave José Luis, Cabrerizo Carvajal Ana María, et al. Recomendaciones para el uso racional del medicamento en el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. Año 2022. Servicio de Promoción de Uso racional del Medicamento. Subdirección de Farmacia y Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud. [Internet]. Disponible en: https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sincfiles/wsas-media-mediafile_sasdocumento/2022/Recomendaciones_usm_diabetesmellitus2_18_07_2022.pdf
7. Autores: Baeza Coronatti A, Cortés Trives I, Díaz Sevilla P, García Hernández E, de Haro Marín S, Izquierdo Beviá AI, et al. Protocolo unificado de atención de enfermería al paciente crónico con diabetes mellitus del departamento de salud Alicante- Hospital General. Cuidados 2.0 [Internet]. 2010 [acceso 12 de marzo de 2016]; 28(1): 7-155. Disponible en: <http://cuidados20.san.gva.es/documents/16605/18134/Guia+de+Atenci%C3%B3n+al+paciente+cr%C3%B3nico+con+DM.pdf>
8. Autores: Morales Carrasco, Alex Patricio; Orellana Quezada, Patricio; Betancourt Bohórquez, Freddy; Muñoz Arévalo, Johanna; Telenchana Adame, Fernanda; Guamán Cataña, Carolina et al. Visión integral de la farmacología de los inhibidores de los co-transportadores de sodio/glucosa: pasado, presente y futuro. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica, vol. 39, núm. 4, 2020 Sociedad Venezolana de Farmacología Clínica y Terapéutica, Venezuela. [Internet] Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55965385009>
9. Autores. Musso G, Gambino R, Cassader M, Paschetta E. Efficacy and safety of dual SGLT 1/2 inhibitor sotagliflozin in type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 9 de abril de 2019;365:l1328.
10. Autores: Shiguango Shiguango, Nadia; Gutiérrez Yépez, María Belén; Albán Intriago, José; Betancourt Bohórquez, Freddy; Gaibor Ortiz, Carlos; Andrea, Paucar Gavilanes et al. Dapagliflozin – derribando barreras en el tratamiento actual de la diabetes mellitus. Revista Latinoamericana de Hipertensión, vol. 15, núm. 2, 2020, ISSN: 1856-4550 Sociedad Latinoamericana de Hipertensión, Venezuela [Internet]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=170265474009>
11. Autores: José Hernández Rodríguez, Yuri Arnold Domínguez y Olga María Moncada Espinal. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba. Revista Cubana de Endocrinología. 2020(Sep-Dic);31(3):e250. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el tratamiento de la diabetes mellitus Type 2 sodium-glucose co-transporter inhibitors in the treatment of diabetes mellitus.
12. Autores: Kosiborod M, Cavender MA, Az F, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL study (Comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2-inhibitors). Circulation 2017;136:249-259.
13. Autores: Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition — a novel strategy for diabetes treatment. Nat Rev Drug Discov. julio de 2010;9(7):551-9.
14. Autores: Andrés Felipe Buitrago Sandoval y Carlos Andrés Sánchez Vallejo Revista colombiana de cardiología. Rev Colomb Cardiol. 2020;27(52):22-25 Mecanismos de acción de los inhibidores de cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 ----SGLT2----: Más allá del control de la glicemia.
15. Autores: R. Gómez Huelgas, F. Gómez Peralta et al. Revista Española de Geriatria y Gerontología. Volume 53, Issue 2, March–April 2018, Pages 89-99. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. [Internet]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.regg.2017.12.003>
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dapagliflozina/metformina (Xigduo® /Ebymect®) en diabetes mellitus tipo 2. Fecha de publicación: 21 de octubre de 2020. IPT, 13/2020. V4
17. Autores: Gómez-Peralta F, et al. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes (SED). Recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes (SED) para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: Actualización 2018. Endocrinol Diabetes Nutr. 2018. [Internet]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.08.004>
18. Web de Vademecum [Internet]. Disponible en: vademecum.com
19. Autor: Dante Américo Gamarra-González. Hospital Nacional dos de mayo Lima (Perú). Inhibidores de la absorción glucosa (SGLT2). Papel de los inhibidores de la absorción de la glucosa SGLT2 en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. DA Diagnóstico vol.52 (2) Abril-junio 2020 [Internet]. Disponible: <http://142.44.242.51/index.php/diagnostico/article/view/220/224>
20. Autores: Zhang M, Zhang L, Wu B, Song H, An Z, Li S. Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Metab Res Rev. marzo de 2014;30(3):204-21.
21. Autores: Escuderto Vilaplana, Belen; Almodovar Carretón, María José y Herrero Hernández, Silvia. Far-

- macia Hospitalaria. *Farm.Hosp* 2014; 38 (6): 468-474. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_issuetoc&pid=1130-634320140006
22. Autores: Goring S, Hawkins N, Wygant G, Roudaut M, Townsend R, Wood I, et al. Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network metaanalysis. *Diabetes Obes Metab.* mayo de 2014;16(5):433-42.
 23. Autores: Olga González Albarran y F. Javier Ampudia-Blasco. Dapagliflozina, el primer inhibidor SGLT 2 en el tratamiento de la diabetes tipo 2 [Internet]. Disponible en : [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(13\)70062-9](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(13)70062-9) Obtener derechos y contenido
 24. Ficha Técnica de Xigduo. [Internet] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113900009/FT_113900009.html. Acceso: agosto 2019.
 25. Ficha Técnica de Forxiga. [Internet] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112795007/FT_112795007.html. Acceso: agosto 2019.
 26. Autor: Dr. Manuel Quintela. Boletín farmacológico. Departamento de farmacología y Terapéutica. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 y diabetes mellitus tipo I. Revisión de uso en esta indicación off label. Volumen 11 No.2 Octubre 2020
 27. Autores: Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, et al. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: the EASE trials. *Diabetes Care* 2018;41:2560-2569
 28. Autores: Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTANA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, Phase III non-inferiority trial. *Lancet.* 2013;382:941-950
 29. Autores: Zhou Y, Geng Z, Wang X, Huang Y, Shen L, Wang Y. Meta-Analysis on efficacy and safety of SGLT2 inhibitors and incretin based agents combination therapy vs. SGLT2i alone or add-on to metformin in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36(2): e3223. DOI:10.1002/dmrr. 3223.
 30. Autores: Wilding JP, Charpentier G, Hollander P, González-Gálvez G, Mathieu C, Vercruyse F, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomized trial. *Int J Clin Pract.* 2013;67(12):1267-82. doi: 10.1111/ijcp.12322
 31. Autores: Dave CV, Schneeweiss S, Kim D, Fralick M, Tong A, Paterno E. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and the Risk for Severe Urinary Tract Infections: A Population - Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* [Epub a head of print 30 July 2019] doi:10.7326/M18-3136ea
 32. Autores: Fadini GP, Bonora BM, Zatti G, Vitturi N, Iori E, Marescotti MC, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on HDL cholesterol, particle size, and cholesterol efflux capacity in patients with type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Cardiovasc Diabetol.* diciembre de 2017;16(1):42.
 33. Autores: Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care.* 2015;38:1687-1693.
 34. Autores: Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy *N Engl J Med* 2019; 380:2295-2306.
 35. The VERTIS CV Trial. Presented during American Diabetes Association (ADA) Virtual 88th Scientific Sessions. June 16, 2020.
 36. Web de INFAC. [Internet]. Volumen 18 N° 4/2020. Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2020/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_28_4_castellano_def.pdf
 37. Autores: Packer M, Anker SD, Butler J, Phillipatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190. [Internet] Disponible en: https://solaci.org/_files/esc2020/emperor-full.pdf
 38. Autores: Gilberto Amed Castillo y Enrique Morales-Villegas. Cardioprevent IPS, cali, Colombia. Centro médico Imbanaco, Caliz Colombia. Revista colombiana de cardiología. Volumen 27 suplemento 2, marzo de 2020, pags 33-39. Tratamiento de la Diabetes en el paciente con insuficiencia cardíaca: Más allá de la Hemoglobina Glicosilada. Centro de Investigación cardiometabólica (CIC) Aguas caliente, Mexico. Artículo aceptado el 17 de diciembre de 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2019.12.004>
 39. Autores: JS Custodio Jr., AR Duraes, M. Abreu, N. Albuquerque Rocha, L. Roever Inhibición de SGLT2 e insuficiencia cardíaca: conceptos actuales. *Insuficiencia cardíaca Rev.*, 23 (2018), pp. 409 - 418
 40. Autores: Carlos Miranda Fernández-Santos (Centro de salud Buenavista Toledo) y M^a Isabel Egocheaga Cabello (Centro de salud Isla de Oza. Madrid) Guía práctica de uso de los iSGLT2 en diabetes mellitus tipo 2. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. 2020 SEMG. Coordinación Editorial: Farmalia Comunicación, S.L. Depósito legal: M-14634-2020 ISBN: 978-84-940447-9-3.
 41. Autores: Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2019;380(4):347-57.
 42. Autores: Persson F, Nyström T, Jørgensen ME, Carstensen B, Gulseth HL, Thuresson M, et al. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipep-

- tidyl peptidase-4 inhibitor therapy: a multinational observational study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018;20(2):344-51
43. Dr. Verónica González. Gliflozinas: más que antidiabéticos orales. Una breve revisión de la literatura. Artículo de revisión *Rev Urug Cardiol* 2021; 36: e36112 doi: 10.29277/cardio.36.2.8. [Internet] Disponible en: <https://doi.org/10.29277/cardio.36.2.8>
44. Autores: Zulay Andrea García Rojas, Diana Marcela Cristancho Sierra, Amalia Verónica Pérez Papadópolos, Gabriela Ormaechea Gorriacho. Antidiabéticos en la Insuficiencia cardíaca. *Revista Uruguaya de Medicina Interna*. Versión impresa ISSN 2393-6797 versión On-line ISSN 2393-6797. *Rev. Urug. Med. Int.* vol.6 no.3 Montevideo 2021 Epub 01-Dic-2021. [Internet]. Disponible en: <https://doi.org/10.26445/06.03.1>
45. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019 Jan 5;393(10166):30.
46. Federación Argentina de Cardiología – Sociedad Argentina de Cardiología. Recomendaciones conjuntas de la Sociedad Argentina de Cardiología y la Federación Argentina de Cardiología para el manejo de la Insuficiencia Cardíaca. [Internet]. *Uso de nuevas drogas antidiabéticas en insuficiencia cardíaca*. 2020; 49. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/344293481_Recomendaciones_conjuntas_de_la_Sociedad_Argentina_de_Cardiologia_y_la_Federacion_Argentina_de_Cardiologia_para_el_manejo_de_la_Insuficiencia_Cardiaca_Uso_de_nuevas_drogas_antidiabeticas_en_insuficien
47. Autores: O'Meara E, McDonald M, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines: Clinical Trial Update on Functional Mitral Regurgitation, SGLT2 Inhibitors, ARNI in HFpEF, and Tafamidis in Amyloidosis. *Can J Cardiol*. 2020; 36: 159–69.
48. Autores: Aguirre Majul, María Gabriela; Börner, Magalí Soledad. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en insuficiencia Cardíaca. El nuevo rol de los antidiabéticos orales. Consejo Argentino de Residentes de Cardiología. [Internet]. Disponible en: <https://conarec.org/inhibidores-del-cotransportador-sodio-glucosa-tipo-2-isglt2-e-insuficiencia-cardiaca/>
49. Web SIAC. Autor: Dr. Ezequiel Zaidel. [Internet] ¿Inhibición del cotransportador sodio glucosa o mucho más? *Farmacología Cardiovascular* enero 5 de 2021. Disponible en: <https://www.siacardio.com/academia/farmacologia/inhibicion-del-cotransporte-sodio-glucosa-o-mucho-mas/>
50. Autores: O Esteban-Jiménez, C Navarro Pemán y L Urieta-González. Seguridad de los iSGLT-2. Revisión de las reacciones adversas notificadas a nivel nacional. Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Recibido el 1 de julio de 2017; aceptado el 19 de octubre de 2017 Disponible en Internet el 1 de diciembre de 2017. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2017.10.003>