

Optimización de inhibidores del transportador de glucosa SGLT2 para cardionefroprotección

Yukiko Harumi Yamasaki Ramos,¹ Marbella Haddad Toledo¹

Optimization of glucose transporter SGLT2 inhibitors for cardioneфроprotection

Recibido: 28 de junio de 2024

Aceptado: 25 de septiembre de 2024

Resumen

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) no solo regulan los niveles de glucosa en la diabetes tipo 2, sino que también ofrecen protección renal y cardiovascular. Contribuyen a la reducción de eventos cardiovasculares y la progresión de enfermedades renales al disminuir la presión arterial, la carga de glucosa y el estrés oxidativo, además de mejorar la función cardíaca. Estos beneficios los posicionan como herramientas cruciales en el manejo integral de enfermedades metabólicas y cardiovasculares. El propósito de esta revisión es explorar los beneficios de su uso como medidas de cardioprotección y nefroprotección, por lo que se realizó una revisión de 30 fuentes bibliográficas, desde 2020 hasta 2023, donde se enfatizara la importancia de los mismos. Además, desempeñan un papel fundamental en el control glucémico de pacientes diabéticos, integrándose en el grupo de terapias orales hipoglucemiantes emergentes. No obstante, su relevancia se destaca aún más por su efecto beneficioso como protectores renales y cardiovasculares, incluso en pacientes no diabéticos con algún grado de afectación en estos órganos. También, demuestran efectos significativos no solo en la reducción de síntomas, sino también en la disminución de marcadores bioquímicos, la progresión de la enfermedad y la morbilidad; por ello, la importancia de considerarlos en la práctica diaria tanto de paciente diabéticos como no diabéticos.

PALABRAS CLAVE

Ciencias médicas, Tratamiento médico, Servicio de salud, Sistema Endocrino.

Abstract

Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors not only regulate glucose levels in type 2 diabetes but also offer renal and cardiovascular protection. They contribute to the reduction of cardiovascular events and the progression of renal diseases by lowering blood pressure, glucose load, and oxidative stress, in addition to improving cardiac function. These benefits position them as crucial tools in the comprehensive management of metabolic and cardiovascular diseases.

The purpose of this review is to explore the benefits of using sodium-glucose co-transporter inhibitors as measures of cardioprotection and nephroprotection. Therefore, a review of 30 bibliographic sources, from the year 2020 to the year 2023, was conducted to emphasize their importance.

SGLT2 inhibitors play a fundamental role in the glycemic control of diabetic patients, integrating into the group of emerging oral hypoglycemic therapies. However, their relevance is further highlighted by their beneficial effect as renal and cardiovascular protectors, even in non-diabetic patients with some degree of organ impairment. These drugs demonstrate significant effects not only in symptom reduction but also in the decrease of biochemical markers, disease progression, and morbidity and mortality. Therefore, it is important to consider them in daily practice for both diabetic and non-diabetic patients.

KEY WORDS

Clinical medicine, Medical Treatment, Health care, Endocrine Systems.

¹ Hospital General de Zona No. 20, IMSS, México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6607-1336>. Correo de contacto: yukikoyamasakiramos@gmail.com.

² Hospital General de Zona No. 20, IMSS, México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1844-7017>.

Introducción

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) han emergido como una clase terapéutica prometedora en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Además de su eficacia en el control glucémico, estudios clínicos recientes han revelado beneficios adicionales significativos en la protección renal y cardíaca. Se ha observado que reducen el riesgo de enfermedad renal crónica progresiva, insuficiencia renal y eventos cardiovasculares adversos en pacientes diabéticos y no diabéticos con enfermedad cardiovascular establecida. Estos efectos beneficiosos se atribuyen a una combinación de mecanismos, que incluyen la reducción de la presión arterial, la carga de glucosa y el estrés oxidativo, así como la mejora de la función cardíaca y la modulación de las vías de señalización intrarrenales. La capacidad de los SGLT2 para ofrecer protección renal y cardíaca representa un avance significativo en el manejo integral de pacientes con enfermedades metabólicas y cardiovasculares.

Metodología

En el presente artículo, se realiza una revisión de 30 fuentes bibliográficas que comprenden desde 2020 hasta 2023; en su idioma original, la mayoría en Inglés y pertenecientes a revistas internacionales procedentes de estudios realizados en Estados Unidos de América, otros de Suiza, China, Brazil, Slovenia, Australia y México. Por otro lado, se tomaron referencias de literaturas procedentes de España, Venezuela, Inglaterra y México. La principal fuente de información y consulta digital fue Pubmed; sin embargo, igual se realizaron búsquedas directas en revistas como New England Journal Of Medicine, JAMA y entre otras en base de datos de Cochrane. Se realizaron apartados para mejorar el entendimiento del tema y enfocado a: definiciones, indicaciones farmacológicas, fisiopatología y efectos beneficiosos y adversos. La búsqueda se enfocó en la información más actualizada y en los artículos que presentaran mayor relevancia.

Resultados

Inhibidores de cotransportados de sodio-glucosa tipo 2

Los SGLT comprenden una amplia variedad de proteínas de membrana que facilitan el transporte de glucosa, aminoácidos, vitaminas, iones y osmolitos a través de la membrana del borde en cepillo de los túbulos renales proximales, así como del epitelio intestinal, se expresa principalmente en los segmentos S1 y S2 de los túbulos proximales. Por tanto, los inhibidores de SGLT2 suprimen la reabsorción de glucosa en los túbulos proximales e inducen glucosuria. El más prevalente e importante en el riñón es el SGLT2, responsable de 90 % de la reabsorción de glucosa en este órgano. Esta característica lo ha convertido en objeto de gran interés en el contexto de la diabetes.^{1,2}

Se localiza en densidades relativamente altas en el segmento S1 (el segmento inicial) del túbulo proximal, donde aprovecha el gradiente de energía de la reabsorción de sodio en el filtrado tubular para transportar glucosa. Este proceso, denominado transporte activo secundario, se impulsa mediante el gradiente electroquímico de sodio presente en el filtrado tubular.³

Desde la introducción del primer inhibidor de SGLT2 en 2012, la clase ha crecido para incluir canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina y ertugliflozina en Euro-

Cuadro 1
Tipos e indicaciones SGLT2

Tipo	Indicaciones
<i>Canagliflozina</i>	Complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con DM2
<i>Dapagliflozina</i>	Complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico. Y reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en adultos con DM2 y enfermedad cerebro vascular (ECV) establecida o múltiples factores de riesgo cardiovascular (CV). Reducir el riesgo de muerte CV e insuficiencia cardíaca en adultos con fracción eyección reducida. (NYHA clase II-IV)
<i>Empagliflozina</i>	Complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con DM2. Reducir el riesgo de muerte CV en adultos con DM2 y ECV establecida.
<i>Ertugliflozina</i>	Complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con DM2

Fuente: elaboración propia.

pa y América, mientras que en otras regiones se han establecido miembros adicionales de la clase. En el cuadro I podemos observar las características de algunos de ellos así como su principal indicación.⁴

La acción de los inhibidores de SGLT2 es independiente del estado de la insulina, es decir, no se ve afectada por la resistencia a la insulina o la falta absoluta de esta hormona, lo que los hace eficaces tanto en la diabetes tipo 2 como en la tipo 1. Su eficacia hipoglucemiante está relacionada con el grado de hiperglucemia, siendo más efectivos en personas con concentraciones más altas de glucosa en sangre y especialmente útiles para reducir las excursiones de glucosa postprandial. Los metanálisis sobre la reducción de HbA1c con inhibidores de SGLT2 en la diabetes tipo 2 han observado consistentemente reducciones de 0,5 a 1 %.^{5,6}

Se han llevado a cabo numerosas investigaciones sobre los diversos mecanismos de acción de los inhibidores de SGLT2, y cómo cada uno, ya sea de forma individual o en sinergia, contribuye a la reducción de la glucemia, el control glucémico, y la protección renal, evidenciada por la disminución de la albuminuria y la tasa de filtrado glomerular estimada. Además, se ha observado un efecto cardiovascular beneficioso, que se traduce en la reducción de la presión sistólica y la incidencia de eventos cardíacos.⁷

En la figura 1 podemos observar de manera resumida la acción de los SGLT2 en los tres principales órganos que participan y el efecto benéfico en cada uno de ellos.

Figura 1. Mecanismos acción principales de iSGLT2

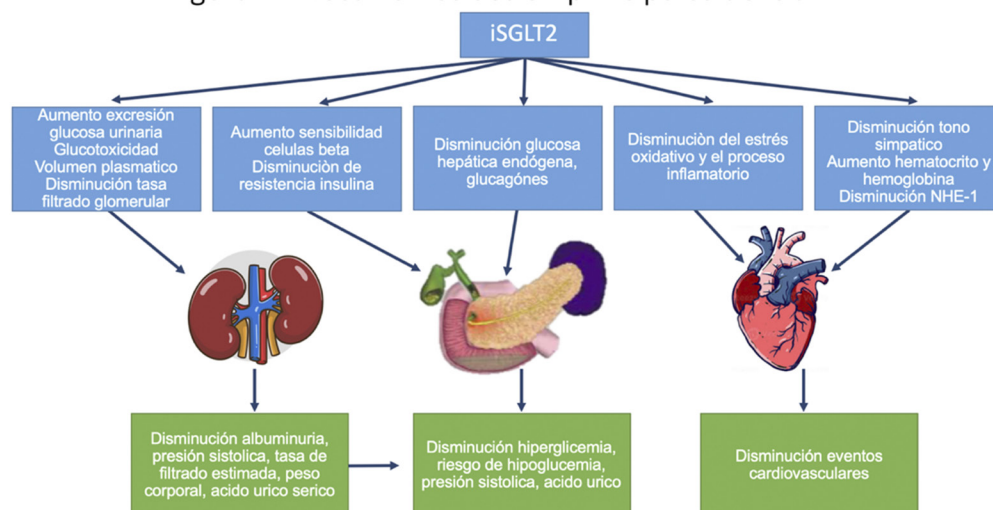


Fig 1. Se puede observar como participan los inhibidores de los receptores de transportador de glucosa tipo 2 en los tres principales órganos: páncreas, corazón y riñones; donde desempeñan papeles desde el control del metabolismo de glucosa, hasta reducción de presión sistólica, tasa de filtrado estimada y los eventos cardiovasculares.

NHE-1: intercambiador Na⁺/H⁺

Creado por autores para este artículo.

Fuentes: <https://doi.org/10.1038/s41594-023-01134-0>; <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04211-w>; doi:10.3390/diseases8020014.

Protección Cardíaca

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica es la principal causa de morbilidad y mortalidad en personas con DM2. Como consecuencia, este es un foco importante de las directrices actuales para el manejo de esta población. Más allá de la reducción de la glucosa y del peso, los inhibidores de SGLT2 han demostrado consistentemente reducir la presión arterial, disminuyendo la sistólica de 3 a 5 mmHg y la diastólica de 2 a 3 mmHg durante los ensayos clínicos, sin provocar hipotensión.⁸

Los resultados de los ensayos clínicos CANVAS y EMPA-REG llevaron a la aprobación por parte de la FDA de estos medicamentos para su uso en adultos con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida, con el fin de reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores y muerte cardiovascular, respectivamente.^{9,10}

Basándose en la creciente evidencia clínica, los inhibidores de SGLT2 se consideran actualmente como fármacos clave en el tratamiento de la diabetes mellitus, especialmente desde la perspectiva de prevenir futuros eventos cardiovasculares. Además, se han realizado numerosos estudios que han investigado los beneficios relacionados con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Aunque la mayoría de estos estudios han implicado a pacientes con fracción de eyección reducida (HFrEF), hay evidencia que sugiere que los inhibidores de

SGLT2 también pueden ser beneficiosos para aquellos con fracción de eyección preservada o de rango medio. Por ejemplo, se ha observado que la empagliflozina reduce el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en 35 % en pacientes con diabetes tipo 2.¹¹

El estudio DAPA-HF demostró que, a largo plazo, la dapagliflozina, en comparación con el placebo y en combinación con la terapia óptima, reduce la mortalidad y morbilidad en pacientes ambulatorios con fracción de eyección reducida del ventrículo izquierdo (HFrEF). Entre los pacientes con HFrEF en estadio II-IV de la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA), con una tasa de filtración glomerular (TFG) superior a 30 ml/min/1.73m², pro péptido natriurético tipo B (ProBNP) elevado y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) inferior a 40 %, se observó una reducción de 26 % en el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, la necesidad de hospitalización o visitas a urgencias, o muerte cardiovascular. Además, se encontró que la dapagliflozina aliviaba los síntomas de la insuficiencia cardíaca, mejoraba la función física y la calidad de vida de los pacientes, y reducía la mortalidad por todas las causas.^{12,13,14}

En el estudio EMPEROR-REDUCED se observó que la empagliflozina redujo la hospitalización o muerte cardiovascular por insuficiencia en 25 % en pacientes con NYHA II-IV y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) inferior a 40 %, además de mejorar la calidad de vida en pacientes sintomáticos.¹⁵

Finalmente, la European Heart Journal recomienda el uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) asociados a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)/antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAI) y betabloqueadores, independientemente del estado de diabetes, ya que reduce el riesgo cardiovascular, mejora la función ventricular y la calidad de vida, así como la funcionalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca.¹⁶

Protección renal

El daño al glomérulo a menudo comienza con la hiperfiltración que acompaña a la resistencia hiperinsulinémica a la insulina en la prediabetes y las primeras etapas de la diabetes tipo 2. Esto desencadena los cambios profibróticos, la disminución más rápida de la TFG y los trastornos funcionales de la enfermedad renal diabética. Los inhibidores de SGLT2 ejercen una variedad de efectos en el riñón, directa e indirectamente relacionados con la reducción de la reabsorción de glucosa, proporcionando efectos nefroprotectores agudos y crónicos que reducen la progresión y pueden revertir parcialmente los marcadores característicos de la enfermedad renal diabética. Los mecanismos involucrados aún no están completamente esclarecidos, sin embargo, se ha concretado hasta el momento que los cambios hemodinámicos sistémicos y glomerulares, los beneficios metabólicos y la atenuación de las vías inflamatorias y del estrés oxidativo son mecanismos potenciales a través de los cuales los inhibidores de SGLT2 alteran el curso natural de la enfermedad de las enfermedades renales crónicas (ERC).^{17,18}

El ensayo CREDENCE (Canagliflozina y eventos renales en diabetes con evaluación clínica de nefropatía establecida), el primer ensayo dedicado a los resultados renales, demostró que la canagliflozina redujo la tasa de resultados renales primarios en pacientes con enfermedad renal diabética y albuminuria gravemente aumentada.¹⁹

Esta disminución de la presión glomerular se refleja en una caída transitoria de la TFG de 2 a 5 ml/min/1.73 m² después del inicio de un inhibidor de SGLT2. La mejora de la hipertensión glomerular también se asocia con la reducción de la albuminuria, que es un marcador sustituto conocido de la progresión de la enfermedad renal.²⁰

DAPA-CKD fue el primer ensayo de resultados renales dedicado a evaluar la eficacia de la inhibición de SGLT2 en pacientes con ERC con y sin diabetes tipo 2. DAPA-CKD inscribió a 4.304 participantes con ERC, con una TFG media de 43,1 ml/

min/1,73 m². Aproximadamente un tercio de los participantes no tenían diabetes tipo 2. Dapagliflozina fue segura y redujo significativamente el riesgo del criterio de valoración principal compuesto (disminución ≥ 50 % de la TFG, ESKD o muerte renal o cardiovascular) en 39 % frente al placebo, con un número necesario a tratar de 19 para prevenir un evento de resultado primario. Estos resultados fueron consistentes entre pacientes con y sin diabetes tipo 2.^{21,22}

El ensayo DECLARE-TIMI 58 encontró que el uso de dapagliflozina se asoció con una reducción de 47 % en un compuesto renal de una disminución sostenida de la TFG de ≥ 40 % a < 60 ml/min/1,73 m² o muerte por causa renal.²³

El análisis combinado de los ensayos CANVAS y CANVAS-R (programa CANVAS) observó que el uso de canagliflozina redujo en 40 % una combinación renal de reducción sostenida (≥ 2 medidas consecutivas) (en ≥ 40 %) de la TFG, necesidad de reemplazo renal tratamiento o muerte por causas renales. La progresión de la albuminuria (cambio de normal a microalbuminuria o microalbuminuria a macroalbuminuria o aumento ≥ 30 % de la microalbuminuria) se redujo con canagliflozina en 27 %, y los pacientes que recibieron canagliflozina mostraron una reducción de la microalbuminuria.²⁴

El daño al glomérulo a menudo comienza con la hiperfiltración que acompaña a la resistencia hiperinsulinémica a la insulina en la prediabetes y las primeras etapas de la diabetes tipo 2. Este proceso desencadena cambios profibróticos, una disminución acelerada de la tasa de filtración glomerular (TFG) y trastornos funcionales en la enfermedad renal diabética. Los inhibidores de SGLT2 ejercen una variedad de efectos en el riñón, tanto directa como indirectamente relacionados con la reducción de la reabsorción de glucosa. Estos efectos proporcionan protección renal tanto aguda como crónica, reduciendo la progresión de la enfermedad y, en algunos casos, revirtiendo parcialmente los marcadores característicos de la enfermedad renal diabética. Actualmente, se están llevando a cabo otros ensayos de diferente tamaño y alcance con el objetivo de explorar los efectos de la inhibición de SGLT2 en nuevas poblaciones, incluidos los receptores de trasplantes de riñón, pacientes con diabetes tipo 1, enfermedad renal diabética y enfermedad renal terminal.²⁵

Efectos adversos/secundarios

A pesar de la existencia de estudios de metanálisis que han evaluado la seguridad de los inhibidores de SGLT2 en la diabetes tipo 2, estos han arrojado hallazgos inconsistentes. Asimismo, es crucial tener en cuenta los posibles efectos secundarios o adversos asociados con su uso, lo que podría requerir una vigilancia o monitoreo especial en pacientes susceptibles a experimentarlos.²⁶

Los ocho efectos más estudiados y presentados en los estudios DAPA-CKD, EMPEROR, Reduced y VERTIS CV fueron: fractura, cetoacidosis diabética, amputación, infección del tracto urinario, infección genital, lesión renal aguda, hipoglucemia grave y depleción de volumen.²⁷

Los inhibidores de SGLT2 mostraron una tendencia reducida en el riesgo de hipoglucemia grave (RR 0,86; IC del 95 %: 0,71 a 1,03; p para el efecto del fármaco = 0,096). Por el contrario, aumentaron significativamente los riesgos de cetoacidosis diabética (RR 2,57, IC 95 % 1,53–4,31; P para el efecto del fármaco $< 0,001$), infección genital (RR 3,75, IC 95 % 3,00–4,67; P para el efecto del fármaco $< 0,001$) y agotamiento del volumen.^{28,29}

La cetoacidosis diabética (CAD) se considera una complicación poco frecuente pero potencialmente mortal asociada con la administración de inhibidores de SGLT2. Los estudios de metanálisis han mostrado una tendencia hacia un mayor riesgo de CAD en pacientes tratados con estos inhibidores, incluso en aquellos con niveles normales de glucosa en sangre. Los posibles mecanismos que contribuyen a este aumento de riesgo incluyen la reducción de la secreción de insulina, lo que provoca un aumento de la síntesis de ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos, así como la estimulación de la secreción de glucagón. Los factores de riesgo para la CAD en

pacientes que reciben inhibidores de SGLT2 incluyen la deshidratación, la ingesta inadecuada de carbohidratos y cambios recientes en la dosis de insulina.³⁰

Finalmente, hay que tomar en cuenta como en muchos medicamentos cuando aún es permisible continuar, iniciar o a qué dosis según la función renal de cada paciente, en el Cuadro 2 se observa las consideraciones a tomar de algunos de los SGLT2.

En resumen, los inhibidores de SGLT2 presentan una menor incidencia de hipoglucemia grave, pero están asociados con un aumento significativo en los riesgos de cetoacidosis diabética, infección genital y depleción de volumen. Además, muestran una tendencia al aumento en los riesgos de fractura, amputación e infección del tracto urinario, sin importar el tipo de enfermedad subyacente o de inhibidores de SGLT2 utilizados. Estos hallazgos proporcionan orientación para la vigilancia de eventos adversos específicos al utilizar inhibidores de SGLT2 en la práctica clínica.

Cuadro 2

Prescripción de SGLT2 considerando función renal

SGLT2	Consideraciones renales
Canaglifozina	Dosis limitada a 100 mg/día en pacientes con eGFR de 45—< 60 ml/min/1,73 m ² . No iniciar si eGFR < 45 ml/min/1,73 m ² . Interrumpir cuando la TFGe sea persistentemente < 45 ml/min/1,73 m ² .
Dapaglifozina	No hay ajuste de dosis si eGFR >45 ml/min/1,73 m ² . No se recomienda para el control de la glucemia si eGFR 30- < 45 ml/min/1,73 m ² pero puede usarse sin ajuste de dosis para reducir el riesgo de muerte CV y hHF en pacientes con HFrEF, con o sin DM2.
Empaglifozina	No iniciar si eGFR <45 ml/min/1,73 m ² . No iniciar si eGFR >45 ml/min/1,73 m ² . No hay ajuste de dosis si eGFR >45 ml/min/1,73 m ² . Interrumpir si la TFGe es persistentemente >45 ml/min/1,73 m ² .
Ertuglifozina	Contraindicado si eGFR <30 ml/minuto/1,73 m ² . No se recomienda el inicio si eGFR 30<60 ml/minuto/1,73 m ² . No se recomienda el uso continuo si la TFGe persiste 30 <60 ml/minuto/1,73 m ² . No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

Fuente: Annu. Rev. Med. 2023. 74:369–84. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042921-102135>

Discusión

Como se pudo observar el texto proporciona una visión completa y detallada sobre los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), destacando su papel en el manejo de la diabetes tipo 2 y sus efectos beneficiosos en la protección cardiovascular y renal. Se destaca el mecanismo de acción de los inhibidores de SGLT2, centrándose en su capacidad para suprimir la reabsorción de glucosa en los túbulos proximales del riñón, lo que conduce a la glucosuria. Esta acción independiente de la insulina los hace efectivos tanto en la DM2 como en la tipo 1, con una eficacia particular en la reducción de la glucosa postprandial.

Además, se proporciona una revisión exhaustiva de la evidencia clínica que respalda los efectos cardiovasculares y renales beneficiosos de los inhibidores de SGLT2. Los resultados de ensayos clínicos como CANVAS y EMPA-REG han llevado a la aprobación de estos medicamentos para la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida. También se discuten los efectos nefroprotectores de estos fármacos, demostrando su capacidad para reducir la progresión de la enfermedad renal y disminuir la albuminuria. También aborda los posibles efectos adversos asociados con el uso de inhibidores de SGLT2, como la cetoacidosis diabética, la infección genital y la depleción de volumen, lo que subraya la importancia de una vigilancia cuidadosa al utilizar estos medicamentos en la práctica clínica.

En resumen, este análisis proporciona una perspectiva completa de los inhibidores de SGLT2, destacando su papel como agentes hipoglucemiantes efectivos y su potencial para la protección cardiovascular y renal en pacientes con DM2. Sin embargo, también resalta la necesidad de una monitorización cuidadosa debido a los posibles efectos adversos asociados. Este artículo ofrece una base sólida para futuras investigaciones y prácticas clínicas en el campo de la diabetes y sus complicaciones cardiovasculares y renales.

Conclusiones

La conclusión es que los inhibidores de SGLT2 representan un cambio de paradigma en el tratamiento de la diabetes tipo 2, así como en la protección cardiovascular y renal, está respaldada por una amplia gama de evidencia clínica y estudios del mundo real. Los datos acumulados de ensayos clínicos y obser-

vacionales han demostrado consistentemente los beneficios de estos fármacos en la reducción de eventos cardiovasculares adversos mayores y en la mejora de los resultados renales en pacientes con diabetes tipo 2.

Además, el perfil de beneficios cardiovasculares y renales de los inhibidores de SGLT2 ha llevado a su inclusión en las guías de práctica clínica y algoritmos de tratamiento para pacientes con enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2. Sin embargo, es importante destacar que aún existen áreas donde se necesitan más investigaciones, como comprender completamente los mecanismos subyacentes de la cardioprotección conferida por estos fármacos y determinar su efectividad en diferentes poblaciones de pacientes y contextos clínicos.

También es crucial abordar las barreras relacionadas con el acceso, el costo y la educación para garantizar que los beneficios de estos medicamentos estén disponibles y sean accesibles para todos los pacientes que puedan beneficiarse de ellos. En resumen, la implementación adecuada de los inhibidores de SGLT2 podría tener un impacto sustancial en la salud y el bienestar de millones de personas en todo el mundo, pero es necesario continuar investigando y superar las barreras existentes para maximizar su potencial beneficio clínico.

Financiamiento

Sin financiamiento

Conflictos de intereses

Los autores declaran no haber

Referencias

1. Hiraizumi, M., Akashi, T., Murasaki, K. et al. Transport and inhibition mechanism of the human SGLT2-MAP17 glucose transporter. *Nat Struct Mol Biol* 31, 159–169 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41594-023-01134-0>.
2. Han, L., Qu, Q., Aydin, D. et al. Structure and mechanism of the SGLT family of glucose transporters. *Nature* 601, 274–279 (2022). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04211-w>.
3. Yoshifumi S. SGLT2 Inhibitors: The Star in the Treatment of Type 2 Diabetes? *Diseases* 2020, 8, 14; doi:10.3390/diseases8020014.
4. Merlin T, Brendon N, Stephen T et al. SGLT2 inhibitors for patients with type 2 diabetes and CKD: a narrative review. *Endocrine Connections* 2023. 12:e230005. <https://doi.org/10.1530/EC-23-0005>.
5. Nelinson D, Sosa J, Chilton R. SGLT2 inhibitors: a narrative review of efficacy and safety *J Osteopath Med* 2021; 121(2): 229–239. <https://doi.org/10.1515/jom-2020-0153>.
6. Yuwen C, Xin L, Gaosi X. Combination therapy with SGLT2 inhibitors for diabetic kidney disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy* ELSEVIER 2020; 127:1-12. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110192>.
7. Eveline P, Louis H, Majon M et al. Diuretics, SGLT2 inhibitors and falls in older heart failure patients: to prescribe or to deprescribe? A clinical review. *European Geriatric Medicine* 2023. 14:659–674 <https://doi.org/10.1007/s41999-023-00752-7>.
8. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.

9. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
10. Suzuki Y, Kaneko K, Okadaet A et al. Comparison of cardiovascular outcomes between SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*. 2022;21:67 <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01508-6>.
11. Pardeep S, John J, McMurray M. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation* 2021. 2021;143:298–309. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050391.
12. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-357.
13. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2024;47(Suppl. 1):S179–S218 | <https://doi.org/10.2337/dc24-S010>
14. Packer M, Anker S, Butler J et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure *N Engl J Med* 2020;383:1413-1424. DOI: 10.1056/NEJMoa20221.
15. ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. 2023 ESC Clinical Practice Guidelines. <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/CVD-and-Diabetes-Guidelines>.
16. Dharia A, Khan A, Vikas S et al. SGLT2 Inhibitors: The Sweet Success for Kidneys. *Annu. Rev. Med.* 2023. 74:369–84. <https://doi.org/10.1146/annu-rev-med-042921-102135>.
17. Nishiyama A, Kento K. Possible renoprotective mechanisms of SGLT2 inhibitors. *Front Med* 2023. 10:1115413. doi: 10.3389/fmed.2023.1115413.
18. Podestà M; Sabiu G, Galassi A et al. SGLT2 Inhibitors in Diabetic and Non-Diabetic Chronic Kidney Disease. *Biomedicines* 2023, 11, 279. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020279>.
19. Yau K, Dharia A, Alrowiyti, I et al. Prescribing SGLT2 inhibitors in patients with CKD: Expanding indications and practical considerations. *Kidney International Reports* 2022; 7(7), 1463–1476. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.04.094>.
20. Heerspink H, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 15: 1436–1446.
21. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA*. 2019;322(13):1294-1304.
22. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N, et al. CANVAS Program Collaborative Group: canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl JMed*. 2017;377:644–57.
23. Clifford J, Day C, Srikanth B. Renal Protection with SGLT2 Inhibitors: Effects in Acute and Chronic Kidney Disease. *Current Diabetes Reports* 2022 22:39–52. <https://doi.org/10.1007/s11892-021-01442-z>.
24. Garnica C, Lavalle J, Magaña A, et al. Documento de consenso sobre el uso de los iSGLT2 en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Gaceta Medica De México*, 2023; 158(71). <https://doi.org/10.24875/gmm.m21000596>.
25. Cannon C, Pratley R, Dagogo-Jack S et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl JMed*. 2020. 383(15), 142 1435. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2004967>.
26. Packer M, Wilcox C, Testani M. Critical Analysis of the Effects of SGLT2 Inhibitors on Renal Tubular Sodium, Water and Chloride Homeostasis and Their Role in Influencing Heart Failure Outcomes. *Circulation* 2023, 148(4), 354-372. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.123.064346>.

27. Beitelshes A, Leslie B, Taylor S. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: A case study in translational research. *Diabetes.*, (2019), 68 pp. 1109-1120 <http://dx.doi.org/10.2337/dbi18-0006>.
28. Furtado R, Raz I, Goodrich E, et al. DECLARE – TIMI 58 Investigators , Efficacy and safety of dapagliflozin according to baseline blood pressure – observations from DECLARE-TIMI 58 Trial, *European Heart Journal*, Volume 41, Issue Supplement_2, November 2020, ehaa946.3063, <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.3063>.
29. Loiola, P. E. (2020). Inhibidores de la SGLT2. ¿Cuál es el lugar en terapéutica? *FMC. Formación Médica Continuada En Atención Primaria/* 27(8), 419–427. <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2020.01.007>.
30. Mei Q, Liang-Liang D, Miao Z et al. Safety of four SGLT2 inhibitors in three chronic diseases: A meta-analysis of large randomized trials of SGLT2 inhibitors. *Diabetes & Vascular Disease* 2021. March-April 2021: 1–3. DOI: 10.1177/14791641211011016.