

Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

Fernando Álvarez Guisasola¹, José Juan Alemán Sánchez²

¹ Médico de familia. Centro de Salud Ribera del Órbigo. León. ² Médico de familia. Centro de Salud de Tacoronte. Unidad de Investigación. Hospital Universitario Nuestra Señora Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

INTRODUCCIÓN

Las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) presentan un riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) elevado, al menos el doble en varones y superior en las mujeres, y es una de sus causas principales de muerte¹.

La hiperglucemia es, al menos en parte, un factor determinante de este aumento del riesgo cardiovascular^{2,3} y también de las complicaciones microvasculares².

Los principales ensayos, incluidos el UKPDS y ADVANCE, han demostrado que la mejora del control glucémico reduce el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo³⁻⁷.

Los tratamientos actuales para la DM2 se centran en aumentar la disponibilidad de insulina, mejorar la sensibilidad a esta, retrasar la absorción de carbohidratos del tracto gastrointestinal o incrementar la excreción urinaria de glucosa.

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) reducen la glucosa en sangre al aumentar la excreción urinaria de glucosa.

MECANISMO DE ACCIÓN

El cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) se expresa en el túbulo proximal y es responsable de la reabsorción de aproximadamente el 90 % de la carga de glucosa filtrada. Los iSGLT2 aumentan la excreción renal de glucosa y reducen así moderadamente los niveles elevados de la glucemia en pacientes con DM2. La capacidad de disminuir los niveles de glucosa en sangre y de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) está limitada por la carga filtrada de glucosa y la diuresis osmótica causada por esta terapia.

Este efecto hipoglucemiante es independiente de la insulina (función de la célula β y sensibilidad a la insulina). Por lo tanto, generalmente no causan hipoglucemia en ausencia de terapias que puedan provocarla por sí mismas. Los iSGLT2 disminuyen también la presión arterial y el peso⁸.

EFICACIA

Hiperglucemia

Los iSGLT2 son agentes antihiperglucemiantes, con reducciones medias en HbA_{1c} en comparación con placebo del 0,4-1,1 %, dependiendo del nivel basal de hiperglucemia. Se han estudiado tanto en monoterapia como en combinación con metformina, sulfonilureas, pioglitazona, sitagliptina e insulina⁸⁻¹⁰.

Las reducciones de HbA_{1c} con iSGLT2 son similares a las de las sulfonilureas cuando se usan como terapia adicional: como complemento a la metformina, 100 mg de canagliflozina no fueron inferiores a 60-80 mg de glimepirida (-0,01 %; intervalo de confianza [IC] del 95 %: de -0,11 a 0,09), y con 300 mg la canagliflozina fue marginalmente superior (reducción relativa de HbA_{1c}: -0,12 %; IC del 95 %: de -0,22 a -0,02)¹¹. En terapia combinada, la dapagliflozina no fue inferior a la glipizida a las 52 semanas (reducción relativa de HbA_{1c}: 0,00 %; IC del 95 %: de -0,11 a 0,11), aunque las mejoras iniciales en el control glucémico fueron superiores para la glipizida¹².

En un metanálisis de ensayos clínicos que comparan iSGLT2 con placebo o comparadores activos (metformina, sulfonilurea, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 [iDPP4] o insulina), los iSGLT2 en comparación con placebo redujeron la HbA_{1c} en aproximadamente 0,5-0,7 puntos porcentuales (media de diferencia frente a comparadores activos: del -0,06 al -0,13 %) ¹³⁻¹⁵.

Efectos sobre el peso

En ensayos de corta duración (12 semanas), tanto la dapagliflozina como la canagliflozina y la empagliflozina provocan una pérdida de peso de 2 a 3 kg⁸. La pérdida de peso parece mantenerse a lo largo del tiempo. En un metanálisis de ensayos a más largo plazo (uno o dos años), en que se comparó iSGLT2 con placebo, hubo una reducción significativa en el peso con iSGLT2 (diferencia de medias en dos años: -2,99 kg; IC del 95 %: de -3,64 a -2,34)¹⁵.

Este efecto se reproduce cuando se asocian a metformina y en triple terapia¹⁶. Una revisión sistemática también demuestra la reducción de peso con los iSGLT2 (dos estudios con dapagliflozina y empagliflozina y un estudio con canagliflozina) añadidos al tratamiento con insulina (-2,38 kg; IC dl 95 %: de -3,18 a -1,58)¹⁷. La pérdida de peso con dapagliflozina también se mantiene a los cuatro años (cambio de peso en comparación con glipizida a las 208 semanas: -4,38 kg; IC del 95 %: de -5,31 a -3,46)¹⁸. La pérdida de peso con iSGLT2 se asocia, asimismo, con reducción en la circunferencia de la cintura y la masa total de grasa corporal¹⁹.

Eficacia a largo plazo

La mejora de la glucemia con los tratamientos para la diabetes mellitus (DM) tiende a disminuir con el tiempo y, generalmente, se requiere una intensificación progresiva de estos²⁰.

Tenemos datos con dapagliflozina a cuatro años¹⁸. La pérdida de peso y la bajada en la presión arterial sistólica fueron sostenidas. La pérdida a largo plazo del control glucémico fue similar a la de los iDPP4; sin embargo, la mejoría de la HbA_{1c} fue superior a los cuatro años en comparación con la de los pacientes tratados con glipizida (-0,30 %; IC del 95 %: de -0,51 a -0,09)¹⁸. Cabe señalar que en este tipo de estudios de extensión solo se considera a las personas que completaron el ensayo inicial (se excluyen los abandonos) y, por lo tanto, se pueden sobreestimar los efectos de ambas clases de medicamentos.

EFFECTOS CARDIOVASCULARES

Cada vez son más los ensayos que evalúan los efectos cardiovasculares en pacientes que toman iSGLT2. Se debe destacar que los estudios cardiovasculares hasta la fecha se han llevado a cabo en poblaciones de muy alto riesgo cardiovascular para aumentar la tasa de eventos de ECV y completar

los estudios en un período relativamente breve. Por lo tanto, hay pocos datos sobre seguridad cardiovascular o beneficios en pacientes de menor riesgo.

Empagliflozina

En un ensayo (EMPA-REG OUTCOME) diseñado para evaluar la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con DM2 y ECV establecida, 7028 pacientes con DM2 (promedio de HbA_{1c} de aproximadamente el 8 %) y ECV fueron asignados aleatoriamente a empagliflozina, 10 o 25 mg, o placebo una vez al día²¹. La mayoría de los pacientes tomaba metformina, antihipertensivos y agentes hipolipemiantes (distribuidos por igual en ambos grupos) para controlar la glucemia, la presión arterial y el colesterol, respectivamente. Aproximadamente, el 48 % de los pacientes en cada grupo estaba utilizando insulina.

Después de tres años, el resultado primario (un compuesto de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no mortal) ocurrió en menos pacientes asignados a empagliflozina que a placebo (el 10,5 % frente al 12,1 %; *hazard ratio* [HR]: 0,86; IC del 95 %: 0,74-0,99). Los hallazgos fueron impulsados por una reducción significativa en el riesgo de muerte por causas cardiovasculares (el 3,7 % frente al 5,9 % con placebo; HR: 0,62; IC del 95 %: 0,49-0,77). No hubo diferencias significativas en la aparición de los componentes individuales, infarto de miocardio no fatal (el 4,5 % frente al 5,2 % con placebo) o accidente cerebrovascular no mortal (el 3,2 % frente al 2,6 %). Los hallazgos fueron similares en ambos grupos de empagliflozina, independientemente de la dosis.

La tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca fue menor en el grupo de empagliflozina (el 2,7 % frente al 4,1 % en el grupo de placebo). Los pacientes en el grupo de empagliflozina tuvieron niveles más bajos de HbA_{1c} (media del 7,8 % frente al 8,2 %) y reducciones de peso, circunferencia de la cintura, presión arterial sistólica y diastólica (sin aumento de la frecuencia cardíaca) y ácido úrico. Hubo pequeños aumentos en las lipoproteínas de baja densidad y el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad en pacientes que tomaban empagliflozina.

Canagliflozina

En dos ensayos diseñados para evaluar los efectos de la canagliflozina (CANVAS y CANVAS-R) sobre los resultados cardiovasculares, renales y de seguridad en pacientes con

DM2 y alto riesgo cardiovascular, 10 142 pacientes (media de HbA_{1c}: 8,2 %) fueron asignados aleatoriamente a canagliflozina o placebo²². La mayoría de los pacientes tomaba metformina, antihipertensivos y agentes hipolipemiantes (distribuidos por igual en ambos grupos) para controlar la glucosa en sangre, la presión arterial y el colesterol, respectivamente. Aproximadamente, el 50 % de los pacientes de cada grupo estaba tomando insulina.

Tras un seguimiento medio de 3,6 años, el resultado primario (un compuesto de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal) se produjo en un menor número de eventos en el grupo de canagliflozina (26,9 frente a 31,5 pacientes por 1000 pacientes-año; HR: 0,86; IC del 95 %: 0,75-0,97). Las reducciones en la aparición de los componentes individuales en el grupo de canagliflozina no fueron estadísticamente significativas. La tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca fue menor en el grupo de canagliflozina (5,5 frente a 8,7 pacientes por 1000 pacientes-año en el grupo placebo; HR: 0,67; IC del 95 %: 0,52-0,87).

En comparación con los pacientes del grupo placebo, los pacientes que tomaban canagliflozina tenían niveles más bajos de HbA_{1c} (diferencia de medias: -0,58 %) y reducciones de peso y presión arterial sistólica y diastólica.

El ensayo EMPA-REG OUTCOME fue el primer ensayo de seguridad cardiovascular con iSGLT2 (tabla 1) que demostró reducciones en la mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular y tasa de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca con empagliflozina en comparación con placebo²¹. Sin embargo, la población del EMPA-REG OUTCOME tenía un riesgo muy alto de eventos cardiovasculares y, por lo tanto, la validez externa a población con DM en el mundo real debe confirmarse. De hecho, solo el 11 % de las personas con DM en el mundo real que actualmente usan iSGLT2 tienen un riesgo cardiovascular, un control glucémico y una función renal similares a los de los participantes en el ensayo²². El programa CANVAS con canagliflozina también ha demostrado un beneficio cardiovascular parecido al del ensayo EMPA-REG OUTCOME, pero en una población de riesgo ligeramente menor (tabla 1)²². Los resultados de un metanálisis de ensayos con dapagliflozina sugieren un efecto beneficioso sobre los resultados cardiovasculares compuestos²³, aunque para conclusiones firmes se debe esperar a los resultados del ensayo DECLARE-TIMI 58²⁴. Los datos del mundo real del estudio CVD-REAL también sugieren que la reducción en los eventos de insuficiencia cardíaca es un efecto de clase, aunque no se puede excluir el sesgo residual en estos análisis observacionales²⁵.

Tabla 1. Resumen de los principales estudios de seguridad cardiovascular con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

Medicación	Ensayo de seguridad CV	Características del ensayo	Resultados del ensayo
Canagliflozina	CANVAS	Frente a placebo (<i>n</i> = 4330) Criterios de inclusión: edad ≥ 30 con evento CV previo, o edad ≥ 50 con alto riesgo CV Seguimiento: hasta 7 años Resultado primario: tiempo hasta el compuesto de muerte CV, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular	Reducción en el resultado primario en comparación con el placebo (HR: 0,86; IC del 95 %: 0,75-0,97; <i>p</i> < 0,001) Reducción de la hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR: 0,67; IC del 95 %: 0,52-0,87; <i>p</i> < 0,001)
Dapagliflozina	DECLARE-TIMI 58	Frente a placebo (<i>n</i> = 17 776) Criterios de inclusión: edad ≥ 40, alto riesgo CV Seguimiento: hasta 6 años Resultado primario: tiempo hasta el compuesto de muerte CV, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico	Fecha estimada de finalización del estudio: abril de 2019
Empagliflozina	EMPA-REG OUTCOME	Frente a placebo (<i>n</i> = 7034) Criterios de inclusión: edad ≥ 18, riesgo CV muy alto Seguimiento: 3,1 años Resultado primario: compuesto de muerte CV, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular	Reducción en el resultado primario en comparación con el placebo (HR: 0,86; IC del 95 %: 0,74-0,99; <i>p</i> = 0,04) Reducción de la hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR: 0,65; IC del 95 %: 0,57-0,82; <i>p</i> < 0,001)

CV: cardiovascular; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza.

NEFROPROTECCIÓN

La única terapia dirigida disponible actualmente para la prevención de la nefropatía diabética es el bloqueo del sistema renina-angiotensina. Sin embargo, también está surgiendo evidencia de protección renal con los iSGLT2. El análisis de los resultados finales renales secundarios del ensayo EMPA-REG OUTCOME ha demostrado que la empagliflozina redujo el resultado renal compuesto (aparición de macroalbuminuria, duplicación de la creatinina sérica, terapia de reemplazo renal o muerte por enfermedad renal) en un 39 % (HR: 0,61; IC del 95 %: 0,53-0,70)²⁶. Se necesita más investigación en un ensayo dedicado a resultados renales para confirmar estos efectos en una población representativa de pacientes del mundo real.

Los ensayos CANVAS demostraron una reducción con canagliflozina en un resultado compuesto de una reducción sostenida del 40 % en el filtrado glomerular estimado (FGe), la necesidad de terapia de reemplazo renal o la muerte por causas renales (HR: 0,60; IC del 95 %: 0,47-0,77)²².

El mecanismo detrás de la reducción de la nefropatía incidente con iSGLT2 es probablemente multifactorial, pero se cree que está relacionado en gran medida con

un efecto renovascular directo. La duración relativamente breve de los estudios y la disminución moderada de la glucemia (reducción relativa de HbA_{1c} del 0,2-0,6 % en comparación con placebo a lo largo del tiempo) hacen que la disminución de la glucemia sea una explicación poco probable de las reducciones en la nefropatía relativamente tardía (figura 1).

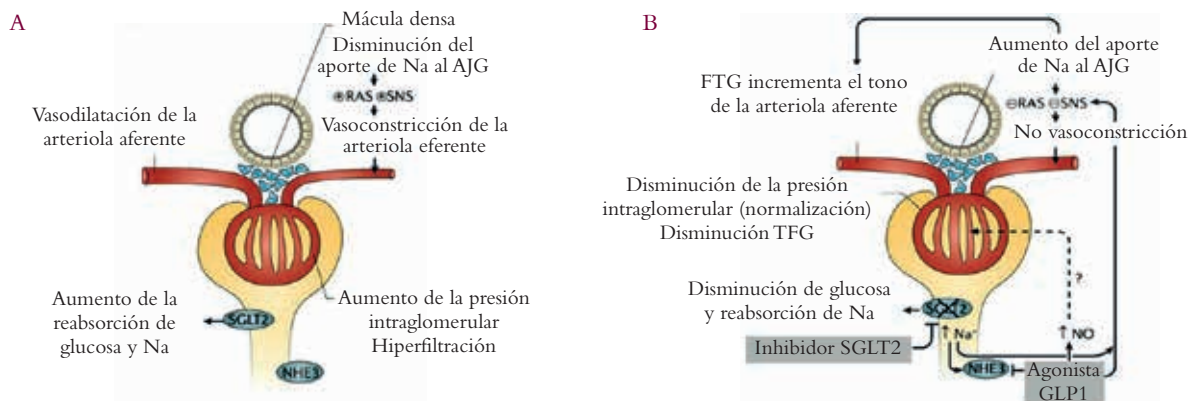
La eficacia glucémica de los tres iSGLT2 disponibles depende de la función renal (tabla 2), que disminuye con el curso de la enfermedad del paciente. Los iSGLT2 no deben iniciarse en personas con un FGe de menos de 60 ml/min/1,73 m², y la dapagliflozina debe descontinuar-se si el FGe cae por debajo de este nivel. La canagliflozina y la empagliflozina pueden continuar hasta un FGe de 45 ml/min/1,73 m². En personas con insuficiencia renal más grave, no se deben usar iSGLT2.

EFFECTOS ADVERSOS

Infecciones genitourinarias

Los efectos secundarios de los iSGLT2 incluyen una incidencia aproximada de dos a cuatro veces mayor de candidiasis vulvovaginal, informada en un 10-15 % de las mujeres²⁷.

Figura 1. Efectos de la inhibición del SGLT2 y del agonismo del GLP1 en la hemodinámica renal en la diabetes mellitus. A) Alteraciones hemodinámicas inducidas por hiperglucemia y diabetes mellitus. La reabsorción de glucosa y sodio en el túbulo proximal se activa al máximo y se administran cantidades reducidas de sodio al aparato yuxtaglomerular. La mácula densa, vía FTG, induce la vasodilatación de la arteriola aferente renal, lo que lleva a un aumento de la presión intraglomerular y la hiperfiltración. B) La inhibición del SGLT2 induce un aumento en el tono de la arteriola aferente y una posterior disminución de la presión intraglomerular con una disminución transitoria de la TFG. El efecto integrado del agonismo del GLP1 sobre la hemodinámica renal parece ser el resultado de la vasodilatación inducida por el NO y la inhibición de la hiperfiltración glomerular



Modificada de Wanner C. Diabetic Kidney Disease in 2017: A New era in therapeutics for diabetic kidney disease. Nat Rev Nephrol 2018;14(2):78-80. AJG: aparato yuxtaglomerular; FTG: *feedback* tubuloglomerular; GLP1: péptido similar al glucagón tipo 1; NHE3: isoforma 3 del intercambiador de sodio-hidrógeno; NO: óxido nítrico; RAS: sistema renina-angiotensina; SGLT2: cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; SNS: sistema nervioso simpático; TFG: tasa de filtración glomerular.

Tabla 2. Uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 en pacientes con afectación renal

Medicación	Uso en afectación renal	Impacto en la función renal
Canagliflozina	FGe \geq 60 ml/min/1,73 m ² : 100-300 mg/día FGe \geq 45 ml/min/1,73 m ² : 100 mg/día FGe < 45 ml/min/1,73 m ² : suspender	Disminución ligera inicial del FGe
Dapagliflozina	FGe \geq 60 ml/min/1,73 m ² : 5-10 mg/día FGe < 60 ml/min/1,73 m ² : suspender	Disminución inicial ligera del FGe. Reducción de la albuminuria y del cociente albúmina/creatinina en orina
Empagliflozina	FGe \geq 45 ml/min/1,73 m ² : 10-25 mg/día FGe < 45 ml/min/1,73 m ² : suspender	Disminución inicial ligera del FGe. Retraso en la progresión del resultado final renal en el estudio EMPA-REG OUTCOME

FGe: filtrado glomerular estimado.

El riesgo de infecciones genitales se eleva sustancialmente con el uso de un iSGLT2 en comparación con placebo (*odds ratio* [OR]: 3,48; IC del 95 %: 2,33-5,20). En la mayoría de los casos, se trata de infecciones micóticas vulvovaginales en las mujeres, aunque también aumenta la frecuencia de balanitis en los hombres. Estas infecciones responden a los agentes antifúngicos estándar²⁸. También se ha observado un ligero incremento en la incidencia de infecciones del tracto urinario, aunque el tamaño del efecto es menor que el de las infecciones micóticas (OR: 1,43; IC del 95 %: 1,05-1,94)¹³.

Hipotensión

Los iSGLT2 causan diuresis osmótica y contracción del volumen intravascular. En pacientes mayores o en pacientes que toman diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina II, los iSGLT2 pueden causar hipotensión sintomática²⁹.

Lesión renal aguda

Tras la comercialización se han descrito casos de lesión renal aguda (algunos requirieron hospitalización y diálisis) en pacientes que tomaban canagliflozina o dapagliflozina. Entre 101 casos de posibles lesiones renales agudas asociadas a iSGLT2 informadas a la Food and Drug Administration, aproximadamente la mitad ocurrió dentro del mes tras iniciar el medicamento y la mayoría de los pacientes mejoró después de que el medicamento se suspendió. En un análisis posterior de usuarios de iSGLT2 y no usuarios en dos cohortes diferentes, el riesgo de lesión renal aguda no aumentó con el uso de iSGLT2³⁰. Además, en los ensayos que se diseñaron para evaluar la morbilidad y la mortalidad cardiovascular en pacientes con DM2 y ECV establecida, la empagliflozina y la canagliflozina redujeron la incidencia de

empeoramiento de la nefropatía, lo que sugiere un efecto protector renal.

Sin embargo, la función renal debe evaluarse antes del inicio de los iSGLT2 y monitorizarse durante el tratamiento. Deben usarse con precaución en pacientes con comorbilidades que puedan predisponer a una lesión renal aguda (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, hipovolemia, etc.) y junto con otros medicamentos que predispongan a la lesión renal aguda (antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/antagonistas de los receptores de angiotensina II, diuréticos, etc.). Se requieren ajustes de dosis y una monitorización más frecuente cuando el FGe es de 45-60 ml/min/1,73 m².

Fracturas óseas

Se ha informado acerca de que las fracturas óseas ocurren con mayor frecuencia en pacientes que toman canagliflozina (1,4 y 1,5 fracturas óseas por 100 pacientes-año de exposición a 100 mg y 300 mg de canagliflozina, respectivamente, en comparación con 1,1 fracturas óseas por 100 pacientes-año en el comparador (placebo o grupo activo)³¹.

Un posible mecanismo, particularmente para las fracturas que ocurren en individuos mayores después de solo 12 semanas de tratamiento, es la hipotensión ortostática, que provoca mareos y caídas posturales. Los iSGLT2 también pueden afectar adversamente a la densidad ósea. Se realizaron estudios de densidad ósea como parte de un ensayo controlado por placebo de dos años de canagliflozina en 716 pacientes mayores. Los pacientes con canagliflozina en comparación con el grupo control presentaron una pérdida progresiva mayor de densidad ósea a lo largo del tiempo en la cadera total (disminuciones corregidas con placebo del 0,9 y el 1,2 % para 100 y 300 mg de canagliflozina, respectivamente) y columna (disminuciones corregidas por placebo del 0,3 y el 0,7 %, respectivamente)³².

Se desconoce si otros iSGLT2 reducen la masa ósea y aumentan las fracturas óseas. Un metanálisis de ensayos que evaluaron los resultados de seguridad no mostró un mayor riesgo de fractura con dapagliflozina o empagliflozina³³. El aumento de la fractura con canagliflozina no fue significativo (OR: 1,15; IC del 95 %: 0,71-1,88).

Cetoacidosis diabética

Un problema de seguridad más reciente con los iSGLT2 ha sido la presencia de un mayor riesgo de cetoacidosis diabética (CAD). Ha habido numerosos informes de CAD asociados con el uso de iSGLT2, a menudo con poca elevación de la glucosa plasmática (CAD euglucémica)³⁴. El análisis a gran escala en el mundo real también ha demostrado que la CAD es más común en personas que usan iSGLT2³⁵. Además, estos eventos a menudo se precipitaron por la ingesta nutricional deficiente, el estrés posoperatorio, la enfermedad intercurrente, la reducción de las dosis de insulina o el consumo de alcohol³⁵. Se ha sugerido, por lo tanto, que la CAD con iSGLT2 es un efecto adverso predecible y evitable con una monitorización cuidadosa, educación del paciente y selección adecuada de pacientes³⁵.

Amputaciones

Tras la publicación de los resultados del programa de ensayo CANVAS, ha quedado claro que existe un mayor riesgo de amputaciones con canagliflozina en comparación con el placebo (HR: 1,97; IC del 95 %: 1,41-2,75). Si bien la mayoría de estas fueron amputaciones distales del dedo del pie o del metatarso, también incluyeron amputaciones de mayor nivel, como amputaciones por debajo o por encima de la rodilla²³. El ensayo EMPA-REG no informó sobre amputaciones.

La canagliflozina no debe prescribirse a pacientes con riesgo de amputación del pie, incluida la neuropatía (pérdida de sensibilidad protectora), deformidad del pie, enfermedad vascular y antecedentes de ulceración previa del pie. Los pacientes que toman canagliflozina deben controlarse para detectar signos y síntomas de ulceración del pie.

Uso en ancianos

Los iSGLT2 tienen un mayor riesgo de depleción de volumen, lo cual es una preocupación que se debe tener en cuenta en pacientes mayores. El riesgo adicional de infecciones genitourinarias también puede ser motivo de preocupa-

ción en los ancianos, donde estas infecciones son más comunes y pueden conducir a confusión y otras secuelas³⁶.

Actitud en la práctica médica habitual

La figura 2 muestra una recomendación práctica de un algoritmo de inicio del tratamiento con iSGLT2 propuesta por Gómez-Peralta et al.³⁷.

RECOMENDACIONES

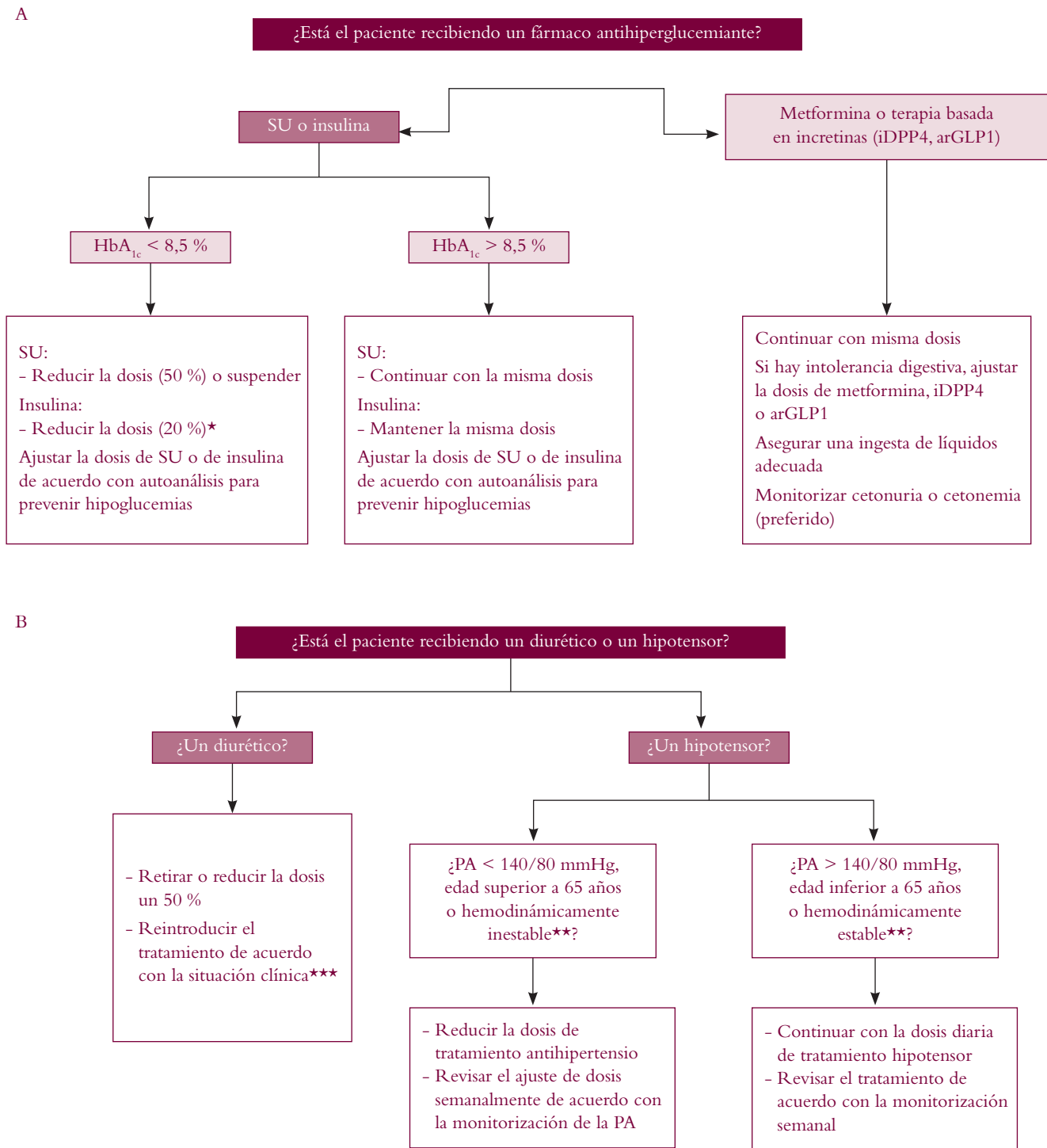
Las opciones terapéuticas para los pacientes que precisan intensificación del tratamiento tras el tratamiento inicial con intervención de estilo de vida y la metformina son agregar un segundo fármaco oral o inyectable, incluida la insulina. La elección de la terapia debe individualizarse según las características y las preferencias del paciente. Las opciones incluyen inhibidores de las tiazolidinedionas, iDPP4, agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1, iSGLT2, inhibidores de la α -glucosidasa e insulina. Todos estos medicamentos tienen ventajas y desventajas.

El estado del volumen y la función renal (creatinina sérica con estimación de la tasa de filtración glomerular) deben evaluarse antes de iniciar un iSGLT2 y periódicamente a partir de ese momento.

Los efectos secundarios más comunes de los iSGLT2 son las infecciones por *Candida* vulvovaginal y la hipotensión. También se han notificado casos de lesión renal aguda, infecciones del tracto urinario, CAD euglucémica, aumento del riesgo de amputación de extremidades inferiores y fracturas óseas.

Los iSGLT2 proporcionan una serie de ventajas adicionales sobre otros agentes orales. Producen pérdida de peso, reducción de la presión arterial y, además, no aumentan la hipoglucemia; por tanto, ofrecen beneficios adicionales en una variedad de grupos de pacientes. La mejoría glucémica también es comparable a la de los tratamientos con fármacos tradicionales. Además, la empagliflozina ha demostrado reducir la mortalidad por todas las causas y los ingresos hospitalarios debidos a insuficiencia cardíaca. El tratamiento temprano con iSGLT2 puede tener beneficios cardiovasculares aditivos a largo plazo resultantes de la pérdida sostenida de peso y la reducción de la presión arterial, con un control glucémico más duradero que el uso de sulfonilureas. También hay posibles efectos renoprotectores de los iSGLT2 que se están explorando actualmente. Somos partidarios de que el uso de iSGLT2 agregue una terapia a la metformina cuando

Figura 2. Propuesta de algoritmo para el ajuste de los fármacos antidiabéticos al asociar un iSGLT2 cuando se inicia un iSGLT2 en pacientes con DM2 (A) y con diuréticos y tratamiento hipotensor (B)



arGLP1: agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; PA: presión arterial; SU: sulfonilureas.

* Evitar la retirada de la insulina para minimizar el riesgo de cetoacidosis diabética euglicémica.

** Hemodinámicamente inestable, definido como fibrilación auricular, hipotensión ortostática o labilidad de la presión arterial, síncope previo, etc.

*** Situación clínica definida por insuficiencia cardíaca congestiva, edemas y función renal.

no se han alcanzado los objetivos glucémicos, especialmente cuando se desean reducciones adicionales de la pérdida de peso y la presión arterial, o en pacientes con insuficiencia

cardíaca. Se debe tener cuidado de advertir a los pacientes sobre las infecciones fúngicas genitales y evitar el uso en personas con factores de riesgo para CAD asociada a iSGLT2³⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-22.
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
3. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:421-31.
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
5. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
6. Stettler C, Allemann S, Jüni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006;152:27-38.
7. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765-72.
8. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open* 2012;2.
9. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:1815-23.
10. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG H2H-SU Trial Investigators. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:691-700.
11. 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 (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;382:941-50.
12. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Durán-García S, Rohwedder K, Elze M, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin. A randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011;34:2015-22.
13. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:262-74.
14. Sun YN, Zhou Y, Chen X, Che WS, Leung SW. The efficacy of dapagliflozin combined with hypoglycaemic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2014;4:e004619.
15. Liu XY, Zhang N, Chen R, Zhao JG, Yu P. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2 years. *J Diabetes Complications* 2015;29:1295-303.
16. Scherthaner G, Gross JL, Rosenstock J, Guarisco M, Fu M, Yee J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea. *Diabetes Care* 2013;36:2508-15.
17. Min SH, Yoon JH, Hahn S, Cho YM. Comparison between SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors added to insulin therapy in type 2 diabetes: a systematic review with indirect comparison meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;33.
18. Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A, et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:581-90.
19. Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:159-69.

20. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281:2005-12.
21. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
22. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
23. Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, Gause-Nilsson I. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:37.
24. AstraZeneca. Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI 58). 2012 [citado: 14 de agosto de 2016]. Disponible en: URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534>. Último acceso: 28 de diciembre de 2017.
25. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW et al., CVD-REAL Investigators and Study Group. 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;136:249-59.
26. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, Von Eynatten M, Matthews M, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34.
27. Nyirjesy P, Zhao Y, Ways K, Usiskin K. Evaluation of vulvovaginal symptoms and Candida colonization in women with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Curr Med Res Opin* 2012;28:1173-8.
28. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications* 2013;27:479-84.
29. Weir MR, Januszewicz A, Gilbert RE, Vijapurkar U, Kline I, Fung A, et al. Effect of canagliflozin on blood pressure and adverse events related to osmotic diuresis and reduced intravascular volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;16:875-82.
30. Nadkarni GN, Ferrandino R, Chang A, Surapaneni A, Chauhan K, Poojary P, et al. Acute kidney injury in patients on SGLT2 inhibitors: a propensity-matched analysis. *Diabetes Care* 2017;40:1479-85.
31. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, et al. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:157-66.
32. Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, Polidori D, Fung A, Sullivan D, et al. Evaluation of bone mineral density and bone biomarkers in patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:44-51.
33. Tang HL, Li DD, Zhang JJ, Hsu YH, Wang TS, Zhai SD, et al. Lack of evidence for a harmful effect of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on fracture risk among type 2 diabetes patients: a network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:1199-206.
34. Hine J, Paterson H, Abrol E, Russell-Jones D, Herring R. SGLT inhibition and euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:503-4.
35. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care* 2015;38:1638-42.
36. Cove-Smith A, Almond MK. Management of urinary tract infections in the elderly. *Trends in Urology, Gynaecology & Sexual Health* 2007;12:31-4.
37. Gómez-Peralta F, Abreu C, Lecube A, Bellido D, Soto A, Morales C, et al. Practical approach to initiating SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2017;8:953-62.
38. Avogaro A, Delgado E, Lingvay I. When metformin is not enough: pros and cons of SGLT2 and DPP inhibitors as a second line therapy. *Diabetes Metab Res Rev* 2018. [Epub ahead of print.]