



Artículo de revisión

Gliflozinas: antidiabéticos con beneficio cardiorrenal

Glyflozines: Antidiabetics with cardiorenal benefit

Ana Margarita Jerez Castro¹, Xiomara Castelo Villalón¹, Flor Heres Álvarez¹, Loipa Galán Martínez¹

¹ Universidad de Ciencias Médicas de la Habana, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

Resumen

Introducción: Los resultados de los ensayos de seguridad cardiovascular de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, denominados genéricamente gliflozinas, evaluados y utilizados como antidiabéticos, han propiciado, a su vez, la realización de ensayos clínicos aleatorizados en la terapéutica de la falla cardíaca y en la nefropatía diabética. **Objetivo:** Revisar los resultados de los ensayos clínicos realizados con las gliflozinas; así como sus principales reacciones adversas, sus mecanismos de acción y su lugar en la terapéutica cardiovascular y renal. **Métodos:** Se realizó una revisión de la bibliografía nacional e internacional actualizada. Se hizo la búsqueda en Google Académico y se consultaron artículos de libre acceso en las bases de datos PubMed y SciELO. Para la búsqueda se emplearon los términos: cardiovascular, diabetes, falla cardíaca, gliflozina, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; según el descriptor de Ciencias de la Salud. **Conclusiones:** Algunas gliflozinas reducen los principales eventos cardiovasculares, las hospitalizaciones por falla cardíaca y el deterioro de la función renal, de manera independiente del control glucémico. Debe valorarse siempre la individualización de cada paciente y el beneficio-riesgo del tratamiento con gliflozinas.

Palabras clave: cotransportador sodio-glucosa; diabetes; ensayos clínicos cardiovasculares; falla cardíaca; gliflozinas; inhibidores, perfil de seguridad.

Abstract

Introduction: The results of cardiovascular safety trials of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, generically called gliflozins, evaluated and used as antidiabetics, have, in turn, prompted randomized clinical trials in the therapeutics of heart failure and diabetic nephropathy. **Objective:** To review the results of clinical trials performed with glyflozines; as well as their main adverse reactions, their mechanisms of action and their place in cardiovascular and renal therapeutics. **Methods:** A review of the updated national and international literature was carried out. A search was made in Google Scholar and open access articles were consulted in the PubMed and SciELO databases. The following terms were used for the search: cardiovascular, diabetes, heart failure, gliflozin, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors; according to the Health Sciences descriptor. **Conclusions:** Some gliflozins reduce major cardiovascular events, hospitalizations due to heart failure, and impaired renal function, independent of glycemic control. The individualization of each patient and the benefit-risk of treatment with gliflozins should always be assessed.

Key Words: sodium-glucose cotransporter; diabetes; cardiovascular clinical trials; heart failure; gliflozins; inhibitors, safety profile.

Introducción

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), denominados genéricamente “gliflozinas”, se han posicionado en la terapéutica de la falla cardíaca con beneficios cardiorrenales, a partir de resultados positivos en estudios clínicos de seguridad cardiovascular que evalúan la eficacia antidiabética en pacientes con alto riesgo cardiovascular.^(1,2) Se han propuesto diferentes mecanismos (hemodinámicos, metabólicos, hormonales y acciones directas cardiovasculares y renales) para explicar los beneficios cardiorrenales.⁽²⁾

De manera general, las gliflozinas son bien toleradas; pero en algunos casos pueden provocar serias reacciones adversas y la razón beneficio/riesgo entre los diferentes iSGLT-2 puede diferir.⁽²⁾

En una publicación del año 2022 *Braunwald* considera a las gliflozinas como las estatinas del siglo XXI, óptimas para la prevención primaria de falla cardíaca basada en el riesgo.⁽¹⁾

Esta revisión tuvo como propósito investigar la historia, los mecanismos implicados en el beneficio cardiorrenal, algunos ensayos clínicos y las reacciones adversas de las gliflozinas en los pacientes con diabetes, falla cardíaca y deterioro renal.

Métodos

Se realizó la búsqueda en Google Académico y se consultaron artículos de libre acceso en las bases de datos de PubMed y SciELO. Se utilizaron los términos de búsqueda “cardiovascular”, “diabetes”, “falla cardíaca”, “gliflozina”, “inhibidores del cotransportador de

sodio-glucosa tipo 2"; según el descriptor de Ciencias de la Salud. Se manejaron, cuando fue necesario, los operadores lógicos AND y OR. A partir de la lectura, interpretación, análisis e integración de la información de cada fuente se reflejan los resultados en el texto. Se seleccionaron finalmente los artículos que daban una información no reiterada y más completa y son los que se refieren en la revisión.

Algo de historia sobre las gliflozinas y su introducción en el tratamiento de la falla cardíaca

En 1835 se aisló por primera vez la dihidrocalcona denominada "florizina" (glucósido de floretina) a partir de la raíz del manzano.^(1,3) Este compuesto inicialmente se propuso como tratamiento contra diversas enfermedades infecciosas y con propiedades antipiréticas. Años después se observó que los pacientes a los que se les administraba florizina tenían glucosuria. Entre los años 1970 y 1990 se descubrió que la glucosuria causada por la florizina se debía a la inhibición del transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2); entonces se inició el estudio de esta molécula como posible tratamiento contra la diabetes mellitus tipo 2.

Sin embargo, la florizina no solo inhibe al SGLT-2; también tiene incidencia en el tipo 1; su efecto adverso importante es la diarrea osmótica. Debido a esto se buscaron moléculas análogas a la florizina con selectividad de acción en los receptores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 y algunas comenzaron a estudiarse en poblaciones de sujetos sanos para averiguar su efecto en las cifras de glucosa y en la glucosuria.^(1,4,5) El uso terapéutico de algunas de estas moléculas tuvo que suspenderse en ensayos clínicos fase I; no obstante, actualmente están comercializados cuatro compuestos de este grupo terapéutico: canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina y, más recientemente, ertugliflozina. Todos con eficacia demostrada en los ensayos clínicos aleatorizados y con efectividad antidiabética, dada por estudios de vida real.⁽⁵⁾

Los estudios con iSGLT2 en animales comienzan en la década de 1990. A partir del año 2011 y, debido a los resultados adversos reportados por el antidiabético rosiglitazona a nivel cardiovascular,⁽⁶⁾ las agencias reguladoras de comercialización de medicamentos norteamericana y europea (*Food and Drug Administration* y la Agencia Europea de Medicamentos) publicaron guías con requisitos específicos para la aprobación de nuevos antidiabéticos. En ellas se incluyen aspectos relacionados con la eficacia y seguridad cardiovascular; así como el número de pacientes de los ensayos clínicos, su duración y la inclusión de población de mayor riesgo cardiovascular.⁽⁵⁾

En 2015 se reportan los resultados del primer ensayo clínico a gran escala con iSGLT-2, el EMPA-REG OUTCOME con empagliflozina, en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida con fracción de eyección reducida.⁽⁷⁾ Este estudio evidenció que la empagliflozina tuvo una reducción significativa del 14 % del evento primario (muerte cardiovascular, infarto del miocardio no fatal o *ictus*) y de manera más notable redujo las muertes por cualquier causa en un 32 % y en un 35 % las hospitalizaciones por falla cardíaca.⁽⁷⁾

Le siguieron dos ensayos clínicos con pacientes con falla cardíaca y fracción de eyección reducida con dapagliflozina (DAPA-HF)⁽⁸⁾ y empagliflozina (EMPEROR-Reduced);⁽⁹⁾ ambos mostraron iguales beneficios en pacientes con o sin diabetes.

Es así como, a partir de los estudios de seguridad cardiovascular de algunas gliflozinas antidiabéticas, estas han sido reposicionadas en la clínica para el tratamiento de la falla cardíaca y la nefropatía diabética.

Mecanismo de acción y eficacia hipoglucemiante

Las gliflozinas inhiben de forma selectiva y reversible el SGLT-2; lo

que reduce la reabsorción de glucosa a nivel renal, aumenta su eliminación en la orina y reduce la glucemia. Esto implica que su eficacia hipoglucemiante está condicionada por la conservación de una adecuada función renal. No alteran la producción endógena normal de glucosa en respuesta a la hipoglucemia y actúan con independencia de la secreción de insulina y de su acción.^(2,5)

No producen hipoglucemia y disminuyen una media de dos a tres kg de peso, que se mantiene a los dos años de tratamiento. Además, reducen la presión arterial y producen diuresis osmótica. El SGLT-2 no consume energía porque transporta las moléculas por diferencia de concentración, pero antes necesitan la acción de la bomba de sodio y potasio que consume ATP. Los iSGLT2 provocan entonces diuresis osmótica, al eliminar agua junto a glucosa y sodio.^(2,5)

Mecanismos de acción implicados en la eficacia de las gliflozinas en el tratamiento de la falla cardíaca y el deterioro renal

Se han propuesto diversos mecanismos de acción que pueden, de alguna manera, estar implicados en la eficacia y efectividad de las gliflozinas en la terapéutica de la falla cardíaca y la nefropatía diabética. Tales mecanismos son:

1) Efecto diurético o hemodinámico

Las gliflozinas actúan sobre el túbulo proximal inhibiendo la reabsorción de sodio y glucosa; lo que resulta en una diuresis osmótica; provoca glucosuria, se reduce la retención de agua y sodio, que disminuye el volumen plasmático sin reducir la osmolaridad plasmática y también la glucotoxicidad. A su vez, al aumentar la llegada de sodio y volumen a la mácula densa, se estimula el *feedback* en el túbulo glomerular y se provoca la vasoconstricción de la arteriola aferente, con la consiguiente disminución del hiperfiltrado glomerular y de la hipertensión glomerular. Esto provoca una disminución del daño renal que explica, entre otras cosas, el descenso de la albuminuria.⁽⁵⁾

2) Efecto sobre el intercambiador sodio/H (Na/H)

Existe la hipótesis de que la reducción del sodio intracelular da lugar a la inhibición del intercambiador Na/H. La isoforma 1 del intercambiador Na/H es la predominante en el corazón y la vasculatura, mientras que la isoforma tipo 3, se expresa en la superficie apical y en las células epiteliales renales, donde se localiza e interactúa funcionalmente con el transportador sodio-glucosa tipo 2. Los iSGLT2 pueden inhibir la isoforma 1 del Na/H, lo cual reduce las concentraciones de sodio y calcio (a través de la activación de la forma reversa del intercambiador sodio/calcio). Esto conlleva al aumento de calcio mitocondrial y la mejoría de la función sistólica.⁽²⁾ En modelos animales los iSGLT2 inhiben el Na/H tipo 1 y reducen la hipertrofia cardíaca, la fibrosis y las arritmias ventriculares; enlentecen la progresión al remodelado del ventrículo izquierdo y de la cardiomiopatía diabética y mejoran la disfunción sistólica/diastólica.⁽²⁾

No obstante, recientemente se ha publicado un trabajo experimental realizado con miocitos de ratas que pone en duda la acción de la empagliflozina sobre el intercambiador Na/H;⁽⁵⁾ por lo que se necesitan más evidencias para dilucidar esta hipótesis.

3) Efectos metabólicos

Los iSGLT2, al provocar glucosuria y generar una disminución de la insulina plasmática, estimulan la glucogenólisis y la cetogénesis hepática, a la vez que disminuyen la aclaración de cetonas por el riñón y generan un mecanismo de obtención de energía más efectivo para el miocardio y el riñón. A su vez, se postula que los iSGLT2, al

provocar glucosuria, crean una pérdida calórica que simularía un estado de “ayuno prolongado”. Se estimula así el cambio de fuente energética hacia el de las cetonas, que es la más eficiente. Hay estudios preliminares que muestran que la empagliflozina estimula el consumo de cetonas.⁽⁵⁾

4) Efectos antiinflamatorios y antioxidantes

Las gliflozinas en general reducen el estrés oxidativo, biomarcadores pro-oxidantes y pro-inflamatorios; como por ejemplo, se inhibe la secreción de interleucina 1 beta, indirectamente a través del aumento de los cuerpos cetónicos tales como el beta-hidroxibutirato y, además, disminuyen la formación de productos finales de glucación como la hemoglobina glucosilada.^(5,10,11) Mejoran también la función endotelial, inducen la disminución del factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 6.^(10,12)

Los mecanismos para explicar el efecto antiinflamatorio de las gliflozinas son múltiples, pero pueden incluir también la pérdida de peso y reducciones en la inflamación del tejido adiposo, cuerpos cetónicos y niveles de ácido úrico o atenuación del estrés oxidativo. Sin embargo, aún es necesario realizar estudios adicionales en pacientes con la evaluación específica de marcadores inflamatorios para determinar la contribución específica de la acción antiinflamatoria de los iSGLT2.^(5,10)

Kolijn y otros investigan los mecanismos involucrados en los beneficios cardiovasculares agudos de la empagliflozina en tejido cardíaco de pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección preservada y ratas obesas. Utilizando técnicas de electrotransferencia y ELISA observaron, tanto en tejido humano como en ratas, que la empagliflozina ejerce un efecto antiinflamatorio y reduce los niveles de moléculas de adhesión endoteliales ICAM-1 y VCAM-1, factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 6.⁽¹²⁾ Además, atenúa parámetros de estrés oxidativo como el peróxido de hidrógeno, 3-nitrotirosina, la glutatión peroxidasa y peróxido lipídico que se encuentran incrementados en la falla cardíaca con fracción de eyección preservada.

Otro aporte significativo de este trabajo es que los autores demuestran que la empagliflozina previene el desacople del funcionamiento de la óxido nítrico sintasa endotelial y, de esta manera, reduce la oxidación y polimerización de la proteína cinasa G1 alfa (PKG1 α) y la traslocación de nuevo del sarcolema al citosol. Como consecuencia de la restauración de los niveles de óxido nítrico y el funcionamiento de la guanilato ciclasa y la PKG1 α , se produce una mayor fosforilación de proteínas de los miofilamentos, tales como la titina y la troponina I. En su conjunto, estos efectos moleculares mejoran la vasodilatación dependiente del endotelio y reducen la rigidez de los miocitos, en muestras tanto de pacientes como de ratas. Estudios de regresión lineal demostraron una asociación entre el estrés oxidativo y la polimerización de PKG1 α con la rigidez de los cardiomiocitos y la disfunción diastólica de los pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección preservada, lo cual sugiere fuertemente que este es el mecanismo principal por el cual la empagliflozina mejora el funcionamiento cardíaco en este grupo de enfermos.⁽¹²⁾

Principales ensayos clínicos con gliflozinas

Se han realizado diversos ensayos clínicos con gliflozinas para evaluar específicamente la seguridad cardiovascular y los eventos cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés); analizar la muerte cardiovascular, *ictus* no fatal e infarto del miocardio no fatal. Los principales ensayos clínicos han sido con empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina: EMPAgliflozin cardiovascular outcome event trial in type 2 diabetes mellitus patients – Removing Excess Glucose (EMPA-REG OUTCOME), the CANagliflozin

cardiovascular Assessment Study (CANVAS) Program and Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events–Thrombolysis in Myocardial Infarction (DECLARE-TIMI 58).⁽²⁾

El ensayo EMPA-REG OUTCOME reclutó a pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida (prevención secundaria). La empagliflozina (10 y 25 mg) redujo marcadamente la muerte cardiovascular en un 38 %, sin efectos significativos sobre los eventos isquémicos ateroscleróticos (infarto del miocardio no fatal e *ictus* no fatal). Adicionalmente, la empagliflozina redujo significativamente la hospitalización por todas las causas y por falla cardíaca.⁽⁷⁾

El programa CANVAS integró dos ensayos clínicos (CANVAS y CANVAS-Renal), con la participación de participantes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida (65,6 %) o con riesgo para eventos cardiovasculares (prevención primaria). La canagliflozina disminuyó significativamente los eventos adversos cardiovasculares y la hospitalización por falla cardíaca, de igual manera que la empagliflozina.⁽¹³⁾

El ensayo DECLARE-TIMI reclutó pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (40,6 %) y con múltiples factores de riesgo para enfermedad cardiovascular aterosclerótica (59,4 %). La dapagliflozina no redujo significativamente los eventos adversos cardiovasculares comparados con el grupo placebo. Sin embargo, disminuyó el compuesto muerte cardiovascular y la hospitalización por falla cardíaca.⁽¹⁴⁾

El ensayo clínico EMPULSE evidencia los beneficios de la empagliflozina en pacientes hospitalizados por falla cardíaca aguda de debut o crónica descompensada, diabéticos y no diabéticos con fracción de eyección preservada o reducida y con criterios de estabilidad clínica.⁽¹⁵⁾

En el estudio EMPEROR-Preserved trial (Empagliflozin outcome trial in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction) la empagliflozina redujo el riesgo de muerte cardiovascular y las hospitalizaciones por falla cardíaca en pacientes con fracción de eyección preservada y mejoró también la calidad de vida relacionada con la salud.⁽¹⁶⁾

La insuficiencia renal crónica afecta al 40 % de los pacientes con diabetes tipo 2, lo que incrementa su morbimortalidad.^(2,5)

Hay un aspecto adicional de los iSGLT2 que es de relevancia en el beneficio renal y está vinculado con la disminución de la uricemia. La glucosa ingresa a las células a través de los SGLT y de los transportadores de glucosa, que son también los transportadores responsables de la reabsorción de los uratos. Al ser inhibidos los SGLT por las gliflozinas, la glucosa compete por los transportadores de glucosa GLUT9B y esto resulta en una disminución de la reabsorción de uratos. La hiperuricemia es un elemento característico de los pacientes con enfermedad renal crónica y su tratamiento mejora el pronóstico.⁽⁵⁾

En pacientes con enfermedad renal crónica y una sustancial albuminuria la dapagliflozina redujo el riesgo de la disminución abrupta de la función renal, evidenciado en el ensayo DAPA-CKD.⁽¹⁷⁾ *Oshima* y otros en el ensayo CRENDENCE realizaron un análisis *post-hoc* de 4289 participantes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica y evaluaron si la canagliflozina retarda o detiene la progresión de la enfermedad renal crónica y/o induce la disminución aguda reversible del índice de filtrado glomerular en estos pacientes. En este estudio demostraron que es frecuente una disminución del índice de filtrado glomerular al inicio del tratamiento con canagliflozina, pero un descenso mayor del 30 % fue un evento raro. En sus observaciones identificaron, como predictores de la disminución brusca o aguda de la tasa de filtración glomerular en los pacientes asignados a la canagliflozina, la edad avanzada, tensión arterial sistólica elevada, ausencia de insuficiencia cardíaca y uso de tratamiento con diuréticos.

Los resultados de este estudio, en relación con beneficios renales y cardíacos observados, respaldan el uso de canagliflozina en pacientes con índice de filtrado glomerular entre 30 y 45 ml / min por 1,73 m². Asimismo, indican que la disminución aguda de la tasa de filtración glomerular de hasta un 30 %, después del inicio de tratamiento, no es una indicación de su suspensión. Aunque la disminución por debajo del 30 % no fue frecuente, sí se relaciona con una mayor probabilidad de eventos adversos; por lo que requiere una atención estricta a la función renal. Sin embargo, no pueden definir si la reducción de las dosis o la suspensión de la canagliflozina disminuye el riesgo de los eventos adversos.⁽¹⁸⁾

Un estudio de cohortes, realizado desde el 2013 al 2018 con los registros nacionales de tres países escandinavos (Suecia, Dinamarca y Noruega), tuvo el propósito de evaluar la asociación entre el uso de iSGLT2 y el riesgo de eventos renales graves en la práctica clínica habitual. Se incluyeron 38 273 sujetos que iniciaban el tratamiento con iSGLT2 y 107 854 con inhibidores de dipeptidil peptidasa-4. El tiempo medio de seguimiento general fue de 1,7 años; se consideró como variable principal los eventos renales graves (necesidad de utilizar terapia de reemplazo renal, muerte por causas renales y el ingreso hospitalario por eventos renales). La edad media fue de 61,3 años; predominó el sexo masculino; tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular el 18,6 % y el 3,3 % antecedentes de enfermedad renal crónica. El uso de iSGLT2, en comparación con los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4, se asoció con un riesgo significativamente menor de eventos renales graves. Este grupo de pacientes tuvo un riesgo significativamente menor de terapia de reemplazo renal incidente y de ingreso hospitalario por eventos renales, pero no con muerte por causas renales. Los resultados del estudio complementan los datos de ensayos clínicos, que promueven el uso de estos fármacos en pacientes con diabetes tipo 2.⁽¹⁹⁾

Los efectos cardíacos, renales y metabólicos de este grupo farmacológico han revolucionado el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Todavía algunos de sus mecanismos de acción y beneficio en pacientes con disfunción renal crónica están en investigación, pero la información disponible por los ensayos clínicos realizados en la actualidad ha mostrado efectos beneficiosos en pacientes diabéticos y no diabéticos, reduciendo el riesgo de progresión de la enfermedad renal.²⁰

Reacciones adversas reportadas con el uso de gliflozinas

Las gliflozinas generalmente son bien toleradas y las reacciones adversas que producen se clasifican de medias a moderadas en cuanto a la severidad. Sin embargo, se han reportado eventos adversos serios en programas de farmacovigilancia en poscomercialización.^(2,5)

En el programa CANVAS la canagliflozina aumentó significativamente el riesgo de fracturas y amputaciones de extremidades inferiores por debajo de la rodilla.⁽¹³⁾ En el estudio EMPA-REG las amputaciones y fracturas no se mencionaron en el protocolo del estudio, pero un análisis *post-hoc* informa una tasa similar de ambos eventos adversos con empagliflozina o placebo.⁽²⁾ Sin embargo, EMPA-REG y CANVAS no eran lo suficientemente potentes para detectar diferencias significativas en amputaciones o fracturas entre la población estudiada. Recientemente, varios estudios del mundo real han llevado a conclusiones contradictorias sobre el riesgo de amputaciones y un metanálisis realizado no pudo demostrar un aumento en los eventos de fractura con SGLT2Is.⁽⁵⁾ Por lo tanto, no está claro si el riesgo de estos eventos adversos se extiende a todas las gliflozinas. Los primeros ensayos plantearon la preocupación que los SGLT2I pueden aumentar el peligro de cáncer de vejiga y de mama, y otro metanálisis sugirió un mayor riesgo de cáncer de vejiga con empagliflozina.⁽²⁾

Sin embargo, dado el seguimiento a corto plazo y la incertidumbre

de la evidencia, son necesarios futuros estudios prospectivos a largo plazo, lo cual justifican la vigilancia posterior a la comercialización. Jiménez y otros indican que las reacciones adversas más comunes observadas en población española que usa las gliflozinas desde su comercialización han sido las infecciones del tracto urogenital, cetoacidosis y daño renal. Las sepsis urinarias en su mayoría no fueron graves, aunque la cetoacidosis y el daño renal sí lo fueron, lo que generó ingresos en centros hospitalarios y, en ocasiones, han hecho peligrar la vida de los pacientes.⁽²¹⁾

Conclusiones

Algunas gliflozinas reducen los principales eventos cardiovasculares, las hospitalizaciones por falla cardíaca y el deterioro de la función renal, de manera independiente del control glucémico. Hay que valorar siempre la individualización de cada paciente y el beneficio riesgo del tratamiento con gliflozinas.

Referencias bibliográficas

- Braunwald E. SGLT2 inhibitors: the statins of the 21st century. *Eur Heart J*. 2022; 43(11):1029-30. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab765>
- Tamargo J. Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure: Potential Mechanisms of Action, Adverse Effects and Future Developments. *Eur Cardio*. 2019; 14(1): 23-32. DOI: <https://doi.org/10.15420/ocr.2018.34.2>
- Makarova E, Górnas P, Konrade I, Tirzite D, Cirule H, Gulbe A, *et al*. Acute anti-hyperglycaemic effects of an unripe apple preparation containing phlorizin in healthy volunteers: a preliminary study. *J Sci Food Agric*. 2015; 95(3): 560-8. DOI: <https://doi.org/10.1002/jsfa.6779>
- Galindo M, Carrillo L, Cortázar F, Aisa A, Rodríguez F, Díaz E. Inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus: el control glucémico a través de la glucosuria. *Med Int Mex*. 2013 [acceso 2/12/2019];29:399-403. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2013/mim134i.pdf>
- González V. Gliflozinas: más que antidiabéticos orales. Una breve revisión de la literatura. *Rev Urug Cardiol*. 2021;36:401. DOI: <https://doi.org/10.29277/cardio.36.2.8>
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;357(1):100. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa072761>
- Zinman BB, Wanner C, Lachin CM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, *et al*. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373:2117-28. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martínez FA, *et al*. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381:1995-2008. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
- Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, *et al*. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020; 383:1413-24. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>.
- Bonnet F, Scheen AJ. Effects of SGLT2 inhibitors on systemic and tissue low-grade inflammation: The potential contribution to diabetes complications and cardiovascular disease. *Diabetes Metab*. 2018;44:457-64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.09.005>.
- Prattichizzo F, De Nigris V, Micheloni S, La Sala L, Ceriello A. Increases in circulating levels of ketone bodies and cardiovascular

protection with SGLT2 inhibitors: Is low-grade inflammation the neglected component? *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20:2515–22. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom>.

12. Koliijn D, Pabel S, Tian Y, Lódi M, Herwig M, Carrizzo A, *et al.* Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase G α oxidation. *Cardiovasc Res.* 2021;21:117(2):495-507. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa123>

13. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond 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. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>

14. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, *et al.* DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347–57. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>.

15. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, *et al.* The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med.* 2022;28(3):568-74. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01659-1>

16. Butler J, Filippatos G, Siddiqi TJ, Brueckmann M, Böhm M, Chopra VK, *et al.* Empagliflozin, Health Status, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation.* 2022 J;145(3):184-93. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057812>

17. Heerspink HJL, Cherney D, Postmus D, Stefánsson BV, Chertow GM, Dwyer JP, *et al.* A pre-specified analysis of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial on the incidence of abrupt declines in kidney function. *Kidney Int.* 2022;101(1):174-84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.09.005>

18. Oshima M, Jardine MJ, Agarwal R, Bakris G, Cannon CP, Charytan DM, *et al.* Insights from CREDENCE trial indicate an acute drop in estimated glomerular filtration rate during treatment with canagliflozin with implications for clinical practice. *Kidney Int.* 2021 [acceso 26/02/2022];99(4):999-1009]. Disponible en: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(20\)31413-7/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(20)31413-7/fulltext)

19. Pasternak B, Wintzell V, Melbye M, Eliasson B, Svensson AM, Franzen S, *et al.* Use of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious renal events: Scandinavian cohort study. *BMJ.* 2020 [acceso 10/03/2022];369:1186. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/bmj/369/bmj.m1186.full.pdf>

20. González I, Monkowski M, Forrester M, Trimarchi H. Inhibidores de los Sglt2: Efectos renales, extrarrenales y nuevas perspectivas. *Rev Nefrol Arg.* 2020 [acceso 23/12/2021];18(2):1-16. Disponible en: http://www.nefrologiaargentina.org.ar/numeros/2020/volumen18_2/ART4-JUNIO.pdf

21. Jiménez OE, Navarro C, Urieta L. Seguridad de los iSGLT-2. Revisión de las reacciones adversas notificadas a nivel nacional. *Semergen.* 2018 [acceso 10/03/2022];44(1):23-9. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-171184>

Los autores firmantes del manuscrito declaran no poseer Conflicto de intereses.



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA: Loipa Galán Martínez, Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Instituto de cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba. E-mail: loipa@infomed.sld.cu