

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA Y CIRUGÍA

**SISTEMA DE INCRETINAS E INHIBIDORES DEL COTRANSPORTE RENAL DE
GLUCOSA EN EL MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y SUS
REPERCUSIONES SOBRE LA DISMINUCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR**

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE LICENCIATURA
EN MEDICINA Y CIRUGÍA**

SUSTENTANTES:

NATALIA MARÍA UFIÓN CHAVES

HELLEN DAMARIS VARGAS ROJAS

TUTOR:

DR. HERNÁN BOLAÑOS RODRÍGUEZ

SAN JOSÉ, JULIO, 2017

Contenido

Calificación del tutor	II
Calificación del tutor	IV
Tribunal Examinador	VI
Código de Ética	VII
Código de Ética	IX
Declaración Jurada.....	XI
Declaración Jurada.....	XII
Pensamiento	XIII
Agradecimientos	XIV
Dedicatorias	XVI
Índice de tablas	XXI
Índice de figuras.....	XXII
Siglas y abreviaturas.....	XXIII
Resumen.....	XXVII
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	1
Planteamiento del problema	1
<i>Formulación del problema</i>	<i>2</i>
Objetivos	3

<i>Objetivo General</i>	3
<i>Objetivos Específicos</i>	3
Justificación	4
Antecedentes	5
<i>Diabetes mellitus tipo 2: Generalidades</i>	5
<i>Fisiopatología. Adición de cinco mecanismos a la triada: Octeto ominoso</i>	5
<i>Diagnóstico</i>	9
Proyecciones	19
CAPÍTULO II: MARCO DE REFERENCIA	20
Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2: sistema de incretinas e inhibidores del cotransporte renal	20
<i>Tracto Gastrointestinal</i>	22
<i>Sistema de incretinas</i>	25
<i>Función del riñón en la diabetes mellitus 2</i>	27
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	39
<i>Enfoque</i>	39
<i>Fuentes de información</i>	39
<i>Criterios de inclusión</i>	39
<i>Criterios de exclusión</i>	40
<i>Restricciones y Limitaciones</i>	40

<i>Palabras claves</i>	40
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS	41
<i>Incretinas</i>	43
<i>Inhibidores del cotransporte renal de glucosa</i>	48
<i>Empagliflozina</i>	49
<i>Dapagliflozina</i>	50
<i>Canagliflozina</i>	51
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	71
<i>Conclusiones</i>	71
<i>Recomendaciones</i>	73
REFERENCIAS	74

Índice de tablas

Tabla 1. Tabla Criterios diagnósticos de la DM2	10
Tabla 2. Lista de incretinas: AR-GLP1 & IDPP4	26
Tabla 3. Diferencias entre los transportadores SGLT1 Y SGLT2	31
Tabla 4. Distribución de los principales transportadores SGLT en diversos modelos animales	34
Tabla 5. Comparación entre los grupos de incretinas: AR-GLP1 y los IDPP4	44
Tabla 6. Perfil farmacocinético de los inhibidores de la DPP4.....	48
Tabla 7. Selectividad de los inhibidores del cotransportador de sodio- glucosa (SGLT)49	
Tabla 8. Características de las glifozinas	63

Índice de figuras

Figura 1. Triunvirato	6
Figura 2. Octeto Ominoso.....	8
Figura 3. Efectos de la infusión de GLP-1 sobre los valores de glucemia, insulina y glucagón en personas con DM2	13
Figura 4. Acción de los GLP-1 y los IDPP-4 a nivel sistémico.....	23
Figura 5. Eje incretina insular	24
Figura 6. Sistema Renal	33
Figura 7. IDPP4: Efectos moduladores de protección cardiovascular	46
Figura 8. Ubicación de SGLT1 y SGLT2 en el sistema renal	55
Figura 9. Inhibidores de SGLT2.....	62

Siglas y abreviaturas

ADA (en inglés):	Asociación americana de diabetes
AHF:	Antecedentes Heredofamiliares
AM:	Adultos mayores
AP:	Antecedentes Personales
AR- GLP1 (en inglés):	Agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1
ATP:	Trifosfato de adenosina
BNP (en inglés):	Péptido natriurético cerebral
Ca:	Cáncer
CCSS:	Caja Costarricense de Seguro Social
Cmax:	Concentración máxima
CV:	Cardiovascular
DM:	Diabetes Mellitus
DM2:	Diabetes Mellitus tipo 2
EA:	Efectos adversos
ECNT:	Enfermedades crónicas no transmisibles
EMA (en inglés):	Agencia Europea de medicinas
FDA (en inglés):	Administración de fármacos y alimentos
FFA (en inglés):	Ácidos grasos libres
FPG (en inglés):	Glucosa plasmática en ayunas
FR:	Factor(es) de riesgo

GA:	Glicemia en ayunas
GIP (en inglés):	Péptido insulíntrópico dependiente de glucosa
GLP-1(en inglés):	Péptidos similar a glucagón tipo 1
GLUT (en inglés):	Transportador de glucosa
GLUT-1 (en inglés):	Transportador de glucosa-1
GLUT-2 (en inglés):	Transportador de glucosa-2
GLUT-3 (en inglés):	Transportador de glucosa-3
GLUT-4 (en inglés):	Transportador de glucosa-4
GPP:	Glicemia post prandial
HbA1c (en inglés):	Hemoglobina glicosilada
HDL (en inglés):	Lipoproteínas de alta densidad
HGP (en inglés):	Producción hepática de glucosa
HTA:	Hipertensión arterial
IAM:	Infarto agudo de miocardio
IC:	Insuficiencia cardíaca
IDF (en inglés):	Federación internacional de diabetes
IDPP-4 (en inglés):	Inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa 4
IH:	Insuficiencia hepática
IR:	Insuficiencia renal
ITU:	Infección del tracto urinario
IVRS:	Infección de vías respiratorias superiores

K ⁺ :	Potasio
LDL (en inglés):	Lipoproteínas de baja densidad
MS:	Ministerio de Salud
Na ⁺ :	Sodio
OMS:	Organización mundial de la salud
ON:	Óxido nítrico
PA:	Presión arterial
PAD:	Presión arterial diastólica
PAS:	Presión arterial sistólica
RI:	Resistencia a la insulina
SC:	Subcutáneo
SDF-1 α (en inglés):	Células derivadas del factor 1 α
SGLT (en inglés):	Cotransportador de sodio-glucosa
SGLT1 (en inglés):	Cotransportador de sodio-glucosa 1
SGLT2 (en inglés):	Cotransportador de sodio- glucosa 2
SNC:	Sistema nervioso central
SRAA:	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TFG:	Tasa de filtración glomerular
TGF- beta 1 (en inglés):	Factor de crecimiento transformador beta 1
TGI:	Tracto gastrointestinal
Tm:	Transporte de glucosa

UGT (en inglés): Uridin difosfato glucoronil tranferasa

VG: Vaciamiento gástrico

Resumen

La siguiente revisión bibliográfica consiste en una extensa búsqueda acerca del manejo de la diabetes mellitus tipo 2 con el uso de nuevas opciones farmacológicas: las incretinas e inhibidores del cotransporte renal de glucosa. Dentro del análisis se hace énfasis en los efectos extra- glicemiantes de dichos fármacos con respecto a otros hipoglicemiantes orales (placebo), como por ejemplo metformina. El objetivo de dicha revisión pretende destacar la evidencia encontrada en los últimos 5 años acerca de la disminución del riesgo cardiovascular y las propiedades extra glicemiantes en individuos que padecen diabetes mellitus tipo 2 y que se encuentran en tratamiento con el uso de incretinas e inhibidores del cotransporte renal de glucosa. La farmacoterapia se ha consolidado como la herramienta más importante para quienes sufren diabetes mellitus tipo 2 y que tienen repercusiones sistémicas debido a la patogénesis de la enfermedad. La viabilidad de las incretinas y los inhibidores del cotransporte renal de glucosa de convertirse en la primera línea de tratamiento radica en el mecanismo de acción, en su efectividad y en su seguridad. En la actualización de dicho tema la teoría revela la imperante necesidad de incluir dichos fármacos en el esquema básico de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

La etiología multifactorial de la Diabetes Mellitus tipo 2, hace de su evolución un problema de salud pública ya que es una enfermedad crónica con alta incidencia y prevalencia. La morbimortalidad y el difícil manejo de dicha patología tienen un gran impacto socioeconómico ya que genera una inversión significativa en medicamentos, en recursos médicos, en las incapacidades, en las defunciones, entre otros.

Según se conoce la base de la mejoría de la calidad de vida de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 consiste en medidas generales como cambios en el estilo de vida, dieta balanceada y aumento de la actividad física, a lo cual se le conoce como tratamiento no farmacológico. Sin embargo, al final parece ser que es el tratamiento farmacológico el que tiene mejor efecto hipoglicemiante y el que está relacionado con la disminución del riesgo cardiovascular.

En la actualidad se habla de nuevas terapias farmacológicas con un mecanismo de acción dirigido al sistema de incretinas y de los inhibidores del cotransporte renal de glucosa, los cuales se demuestran en el control efectivo del riesgo cardiovascular en estos pacientes.

Con base en la evidencia encontrada y en relación a la problemática expuesta con anterioridad, el motivo de la siguiente revisión bibliográfica permitirá exponer los beneficios que los individuos con Diabetes Mellitus tipo 2 obtienen después del uso de incretinas e inhibidores del cotransporte renal de glucosa.

Formulación del problema

¿Cuál es el efecto del sistema de incretinas e inhibidores del cotransporte renal de glucosa como tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos según los análisis realizados en los últimos 5 años?

Objetivos

Objetivo General

Actualizar el conocimiento sobre el efecto que tiene la disminución del riesgo cardiovascular en el manejo de la Diabetes Mellitus tipo 2 con el uso de incretinas e inhibidores del cotransporte renal de glucosa según lo descrito en las publicaciones en los últimos 5 años.

Objetivos Específicos

Observar la evidencia descrita sobre el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 en los últimos años con el uso de incretinas e inhibidores del cotransporte de glucosa.

Exponer la efectividad encontrada en publicaciones médicas sobre el uso de incretinas e inhibidores del cotransporte de glucosa, según el mecanismo de acción.

Replantear la relevancia documentada sobre la disminución del riesgo cardiovascular con el uso de incretinas e inhibidores del cotransporte de glucosa.

Describir los efectos extra glicemiantes de las incretinas e inhibidores del cotransporte de glucosa que se han encontrado en estudios de la terapéutica de pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Evaluar literatura emitida en los últimos años que demuestre la eficacia del uso de las incretinas e inhibidores del cotransporte de glucosa vs el uso de placebos.

Justificación

El proyecto de investigación, “Sistema de incretinas e inhibidores del cotransporte renal de glucosa en el manejo de la Diabetes Mellitus tipo 2 y sus repercusiones sobre la disminución del riesgo cardiovascular”, demuestra que el estudio minucioso en el conocimiento de la fisiopatología ha generado avances que perfeccionaron el desarrollo e introducción de nuevos fármacos, que con la innovación en su mecanismo de acción y efectividad en el control glicémico y en la disminución del riesgo cardiovascular, crea modificaciones en el esquema de tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2.

El razonamiento crítico permitirá expresar la naturaleza de la patogenia implicada en la diabetes mellitus tipo 2, la principal determinante que llevó al desarrollo de las mejoras en las propiedades de estas nuevas formulaciones farmacéuticas, que actúan a nivel intestinal y renal.

Primeramente, el tratamiento de elección de la diabetes mellitus tipo 2 fueron: la insulina, la metformina y las sulfonilureas, pero es hasta hace aproximadamente una década que se impulsa la innovación de productos que tengan un planteamiento más favorable en la progresión de la enfermedad y sus repercusiones a corto y largo plazo. Dicho esto, cabe mencionar que se logra la inclusión de los nuevos fármacos cuyo objetivo es tener una aproximación a una buena calidad de vida con un manejo más personalizado y bajo un mejor perfil de seguridad.

La sinopsis que conlleva a la aproximación del saber del comportamiento de la diabetes mellitus tipo 2, con el uso de incretinas e inhibidores del cotransporte de glucosa a nivel renal, constituye una exhausta búsqueda de información con análisis retrospectivo del tratamiento y, al aporte de los avances en el conocimiento de la fisiopatología. Posterior a la evidencia del beneficio de los nuevos fármacos, se requiere una actualización del conocimiento científico, siendo ese el objetivo de este proyecto.

Antecedentes

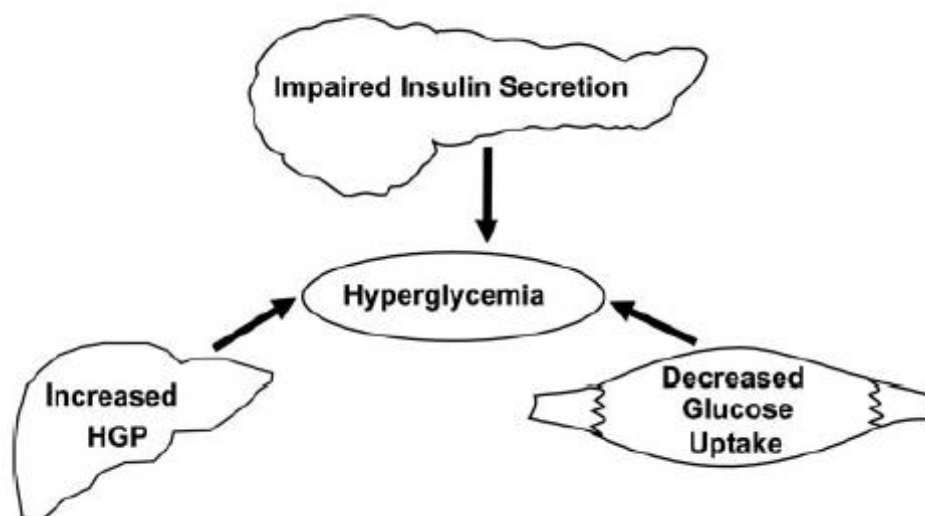
Diabetes mellitus tipo 2: Generalidades

Actualmente, con la industrialización se ha documentado un incremento en la prevalencia e incidencia de la diabetes mellitus tipo 2 por la adopción de estilos de vida no saludables (factor ambiental). La DM2 es una patología crónica de origen multifactorial, la cual se caracteriza por una falla en la autorregulación de glucosa (factores genéticos), donde diversas alteraciones endocrinológicas generan el estado de hiperglucemia característico de la enfermedad. (Longo, 2012, pp 2968- 2969).

Fisiopatología. Adición de cinco mecanismos a la triada: Octeto ominoso

Según la descripción hecha por DeFronzo en el 2009, el autor hace referencia a los mecanismos implicados en la diabetes mellitus tipo 2 donde principalmente se describe un fallo (resistencia a la insulina, RI) a nivel muscular y a nivel hepático, además de una disfunción de células β , a estos mecanismos se les conoce como triunvirato (figura 1).

Figura 1. Triunvirato



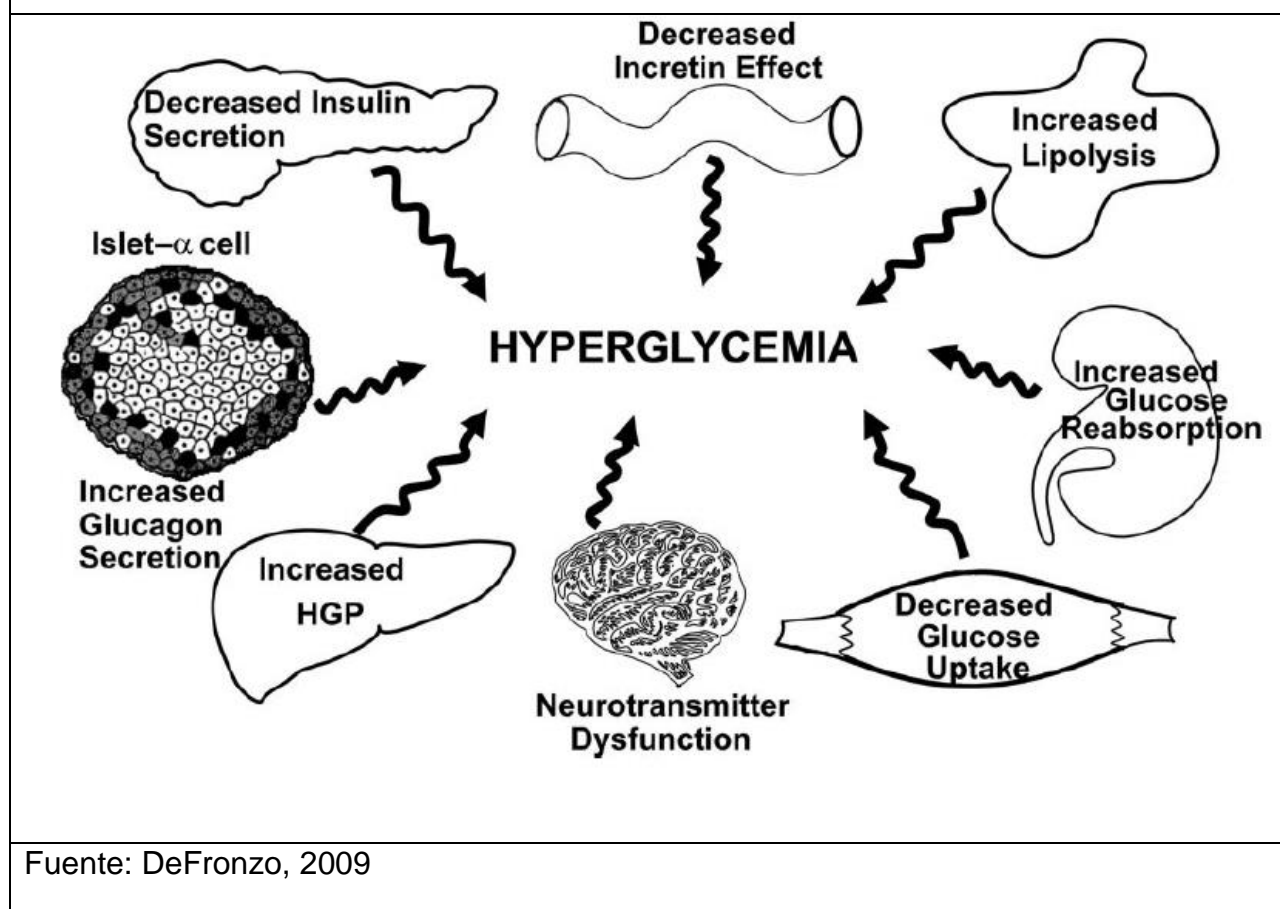
Fuente: DeFronzo, R., 2009

En la figura anterior se encuentran los primeros trastornos orgánicos descritos en la DM2 que podrían ser el origen del estado de hiperglucemia. Cabe destacar que la disfunción de células β es el mecanismo más importante, se menciona que determina la progresión de la enfermedad. El fallo de las células β es muy heterogéneo y se le puede atribuir al envejecimiento celular relacionado a la edad, a los antecedentes heredo-familiares (parientes en primer grado con DM2 o gemelos), a los estados de hiperglucemia sostenida donde el efecto compensatorio falla, generándose resistencia a la insulina, a la elevación de ácidos grasos libres (lipotoxicidad) y de glucosa (glucotoxicidad) a nivel plasmático (DeFronzo, pp775- 777, 2009).

Otra causa de la hiperglucemia es la resistencia a la insulina a nivel hepático y a nivel muscular; a nivel hepático se da la mayor producción de glucosa de acuerdo a la demanda energética a nivel sistémico, y en un paciente diabético después del ayuno nocturno se da una sobreproducción de glucosa 2,5-3 veces extra, lo que genera incremento de la concentración plasmática de glucosa e insulina en ayunas; en otras palabras la sobreproducción de glucosa no responde al efecto supresor de la insulina. Por otro lado, a nivel muscular el defecto de captación de glucosa (estimulada por insulina) se relaciona con una falla en la transducción de señales de insulina, generando así el problema con la eliminación de glucosa (DeFronzo, pp 777- 779, 2009).

Al seguir la evolución de la enfermedad se estudian otros cinco defectos a nivel sistémico reconocidos en pacientes con DM2, los cuales serían: 1) las células adiposas, 2) el tracto gastrointestinal, 3) las células α , 4) el riñón, y 5) el cerebro; finalmente a esta serie de mecanismos, la triada más los cinco mecanismos mencionados anteriormente, en general se les denomina: “Octeto Ominoso” (figura 2).

Figura 2. Octeto Ominoso



De la ilustración previa del octeto ominoso (figura 2) se describirá brevemente cada una de las entidades comprometidas. Primeramente se mencionará el papel de las células adiposas, donde se ve implicada la intolerancia a la glucosa a raíz de las siguientes situaciones: 1) la RI conduce al aumento de ácidos grasos libres en plasma a razón de la repulsión del proceso de eliminación (efecto antilipolítico) de la insulina, 2) de este modo a largo plazo la gluconeogénesis se activa por la presencia prolongada de ácidos grasos libres (lipotoxicidad) en plasma, 3) además la resistencia a la insulina se genera por alteración en la secreción de adiponectina (adipocitoquina sensibilizante a la insulina) por la disfunción de los adipocitos 4) y por último, la circulación de lípidos al medio externo surge por la saturación de los adipocitos de gran tamaño al sobrepasar la capacidad de reserva.

Otra pieza del octeto son las células- α pancreáticas, las cuales se encargan de sintetizar glucagón; en pacientes diabéticos hay un estado de hiperglucagonemia, la cual tiene una elevación paralela a la producción hepática de glucosa que también se encuentra elevada. Siguiendo una vía opuesta, se encuentra el siguiente órgano partícipe: el cerebro; su contribución se relaciona con la regulación del apetito-saciedad a nivel hipotalámico, a pesar de que a la insulina se le confieren propiedades supresoras del apetito, en las personas con DM2 ocurre un efecto paradójico y como consecuencia de la RI provoca el incremento en la ingesta de alimentos los dos mecanismos restantes, el TGI y el sistema renal, se discutirán con mayor detalle más adelante ya que ahí es donde actúan las incretinas y los inhibidores del cotransporte renal de glucosa, parte del objetivo de dicha revisión bibliográfica. (DeFronzo, pp 779-783, 2009).

Diagnóstico

El primer paso para detectar una enfermedad en la práctica médica es hacer una buena historia clínica y un examen físico completo, el juicio clínico es el que hace tener una sospecha para aplicar las pruebas diagnósticas necesarias en una determinada patología, en el caso de la DM2, las personas cursan con: polidipsia, polifagia o poliuria; también es de gran importancia establecer los factores de riesgo (FR), por ejemplo: sobrepeso, obesidad, edad, sedentarismo, AHF, raza, entre otros.

Una vez que exista la sospecha clínica donde la persona presente la sintomatología o tenga presente algunos FR, la asociación americana de diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) recomienda hacer el tamizaje de la DM2 para captar personas asintomáticos, también para establecer un diagnóstico pronto y oportuno ya que la teoría indica que la enfermedad se puede establecer hasta 10 años antes del diagnóstico, al mismo tiempo se disminuirá el impacto de las complicaciones propias de la enfermedad y el tratamiento puede alterar el curso de la enfermedad. Para estimar la tolerancia a la glucosa en las personas con DM2 se establecieron una serie de criterios: 1) la glucosa plasmática en ayunas (FPG, por sus siglas en inglés), 2) la carga oral de glucosa y 3) la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Dichos pautas diagnósticos se resumen en la tabla 1. (Longo, pp 2969-2971, 2012).

Tabla 1. Tabla 2Criterios diagnósticos de la DM2

- Síntomas de diabetes más concentración de glucemia al azar ≥ 200 mg/100 ml (11.1 mmol/L)
- Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/100 ml (7.0 mmol/L)
- HbA1c $> 6.5\%$
- Glucosa plasmática a las 2 h ≥ 200 mg/100 ml (11.1 mmol/L) durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa

Fuente: Longo, 2012.

Del resumen de los criterios de la DM2, expuestos en la tabla 1, se puede ampliar que los síntomas esperables en la DM2 serían: polidipsia, polifagia y poliuria, asociados a un estado de hiperglucemia (glicemia ≥ 200 mg/100 ml) sin importar el tiempo transcurrido desde la última ingesta de alimento, a diferencia de la glicemia tomada en ayunas donde los valores son menores (glicemia ≥ 1260 mg/100 ml) y debe haber un tiempo de ayuno de 8 horas. La hemoglobina glicosilada corresponde a un estimado de las glicemias de los últimos 3 meses y por último, la prueba de tolerancia oral de glucosa se realiza con 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.

Origen de las incretinas e inhibidores del cotransporte renal de glucosa

En relación con el tratamiento de la diabetes se realiza un estudio por Stempa (2009), nombrado “Incretinas: Un nuevo paradigma en el tratamiento de la diabetes Mellitus tipo 2”. El estudio abarca el tema de la fisiología de la Diabetes Mellitus tipo 2, el cual condujo a los expertos hasta el sistema de incretinas, siendo este producto del metabolismo de carbohidratos y el activador de la interacción el sistema endocrino y de hormonas intestinales.

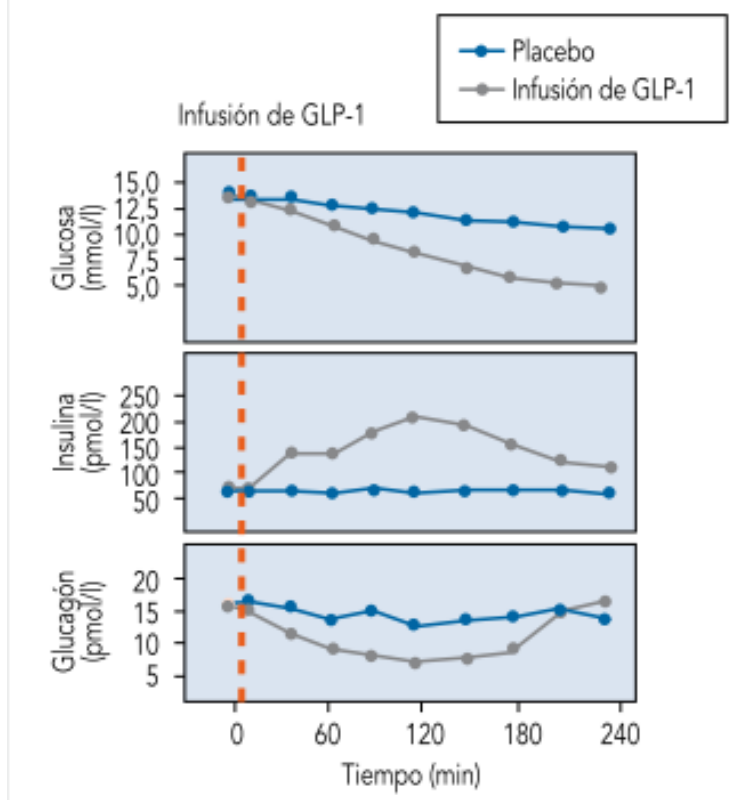
El objetivo principal de dicho estudio fue el análisis de las incretinas y a continuación se describen algunos efectos de dicha medicación en pacientes diabéticos, entre ellos se encuentran: la disminución en las concentraciones de glucosa plasmática en el estado de ayuno y postprandial, supresión de la secreción pancreática de glucagón, reducción en la velocidad de vaciamiento gástrico e, incluso, mejoría en los índices de sensibilidad a la insulina.

Los análogos de incretinas al ser un medicamento equivalente al péptido similar a glucagón tipo 1 (GLP-1, por sus siglas en inglés) han demostrado ser productos innovadores que corrigen muchos de los mecanismos desencadenados en la DM2; la modificación de los niveles de glucemia es una de las principales funciones, al mismo tiempo contribuye a la disminución de glucosa en sangre, también elude el aumento de las glicemias después de las comidas y contrarresta el efecto de resistencia a la insulina.

Los resultados expuestos en el artículo anterior afirman que el estudio del mecanismo fisiopatológico de la DM2 hizo posible el desarrollo de productos especializados. Las garantías y solidez que caracterizan a los miméticos de GLP-1 no análogos pueden generar reformas en las líneas de tratamiento. Al mismo tiempo que las incretinas actúan a nivel intestinal, se han evidenciado tener efectos extra glicémicos que podrían mejorar las comorbilidades de los pacientes diabéticos.

Para evidenciar lo descrito por Stempa tan solo un año después Nogales hizo la representación del funcionamiento de las propiedades de los GLP-1 (figura 3), con la infusión de GLP-1 y el uso de un placebo en personas con DM2. Las incretinas fueron creadas con la finalidad de simular las acciones de la hormona GLP1.

Figura 3. Efectos de la infusión de GLP-1 sobre los valores de glucemia, insulina y glucagón en personas con DM2



Fuente: Nogales, 2010

El resultado del argumento de Nogales fue la disminución de glucosa y glucagón con el aumento paralelo de insulina. Los especialistas debían replicar esta acción por lo que al final surgen un medicamento que se comporta parecido a la hormona GLP-1, pero sin un resultado favorable, la insistencia los llevó a la creación de IDPP-4 (tema de discusión más adelante).

En un estudio realizado en el 2010 por Pérez, González y Cano incorporado con el título “Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2): de la glucosuria renal familiar al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2” parece ser complemento de las investigaciones de la fisiopatología de la DM2. Siendo esta vez el sistema renal el punto de estudio y referencia para la acción de nuevos aportes farmacológicos.

La participación del riñón y el papel de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2, por sus siglas en inglés) apuntan a otro objetivo de estudio. El sector de trabajo se centra en el papel regulador del cotransportador y el mecanismo explicado hace referencia a la trayectoria de glucosa por las vías renales y al papel del riñón en la absorción de esta.

Al final del estudio se resume que los SGLT2 influyen positivamente en pacientes diabéticos aun cuando se les asocia otras patologías como la glucosuria renal familiar, específicamente. La ciencia de la efectividad de inhibir el cotransporte de glucosa es mejorar los niveles sanguíneos de glucosa, así como la glucosa antes del consumo de alimentos y la glucosa después de las comidas, al incrementar la eliminación de dicha glucosa por el tracto urinario.

A nivel internacional, según Hart y Collazo en la publicación “Costos del diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus en diferentes países del mundo” (1998) proyecta los costos de la Diabetes Mellitus tipo 2 en relación con el número de individuos que presenten dicha patología. Para tal caso cabe mencionar que la epidemia es económicamente devastadora en países industrializados ya que la prevalencia va en aumento.

La razón de enjuiciar a la Diabetes Mellitus tipo 2 es para lograr una mejor estimación de los recursos destinados para su control y también se debe a que está presente en un 90% de las personas. El desafío está en la eliminación de las complicaciones que deterioran y amenazan la vida de los pacientes, así se podrían destinar la mayoría de recursos para su prevención, detección y tratamiento.

El desenlace de dicho artículo termina en cifras solo representativas de la dimensión de la problemática y que pueden llegar a ser un punto de comparación para combatir la diabetes. Las estadísticas en cada país varían en relación con su población por lo cual no se puede estandarizar el uso de un presupuesto exclusivo para los pacientes con diabetes.

La publicación de Aschner (2010) sobre la “Epidemiología de la diabetes en Colombia”, expone datos multifactoriales, tanto ambientales como personales acerca del aumento en la prevalencia de la DM2, donde se encuentra que en la tercera década de vida la prevalencia en mujeres y en hombres es de 8,7% y 7,4% respectivamente. Ante la alta morbimortalidad que afectaba a Colombia se hizo imperante la creación de una Ley de Obesidad y el acceso al servicio de salud que incluyera el manejo integral del paciente.

El principal motivo de consulta al servicio de endocrinología en el sistema de salud costarricense, según datos publicados en la Memoria Institucional (Ministerio de salud, 2013), es la diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). La predisposición multifactorial convierte a dicha patología en la cuarta causa de muerte prematura (30-69 años) de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) en Costa Rica, que tienen un gran impacto social y económico.

Además, una encuesta realizada a personas mayores de 20 años a nivel nacional en el año 2010 por el Ministerio de Salud (MS) señala que la prevalencia de la DM2 es de un 10,8% y se asocia al demostrarse que los factores de riesgo cardiovascular presentan cifras elevadas. Del total de la población entrevistada un 37,8% tenía hipertensión arterial, un 42% expone el aumento de colesterol por encima de 200mg/dl, y el alto índice de masa corporal que sobrepasa valores de obesidad alcanza un 36,1%.

La inclinación de presentar DM2 tiene un común denominador y se le confiere a malos hábitos alimenticios, deficiencias en la actividad física realizada, el uso y/o abuso de sustancias nocivas para la salud: el alcohol y el tabaco, donde las personas son más propensas a padecer alguna de las enfermedades crónicas no transmisibles cuando presentan más de un factor de riesgo.

Según Hasbum-Fernández (2009) en la publicación “Epidemiología de la diabetes en Costa Rica”. Hace referencia a la prevalencia de la Diabetes Mellitus tipo 2 y al impacto en el sistema de salud de Costa Rica, al mismo tiempo se enfoca en los niveles de atención de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS).

El sistema sanitario de Costa Rica está estructurado de tal manera que el manejo de cualquier patología siga una secuencia por los diferentes niveles de atención. Los recursos destinados a la atención de ciertas patologías varía en relación con los datos epidemiológicos de la población en estudio. Y la prevalencia de la Diabetes Mellitus tipo 2 en los últimos años ha generado una falta de congruencia entre los recursos utilizados y los destinados para su manejo y tratamiento.

Entre las conclusiones señala que la prevalencia de la enfermedad se asemeja a la de países industrializados y esto se debe al proceso dinámico de desarrollo global que ha perjudicado directamente el sector salud con la adquisición de estilos de vida no saludable que terminan en obesidad entre los 20 y los 40 años, además de la inversión de la pirámide poblacional donde ha disminuido la natalidad y la expectativa de vida por año es de 77,58 años.

Proyecciones

En la revisión bibliográfica “Sistema de incretinas e inhibidores del cotransporte renal de glucosa en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 y sus repercusiones sobre la disminución del riesgo cardiovascular” se esperan ciertos resultados, entre ellos se pueden mencionar:

1. Se hará una revisión de artículos de no más de 5 años que propiciará información acerca del tratamiento farmacológico de la Diabetes Mellitus tipo 2.
2. Se espera profundizar en la fisiopatología de la diabetes que oriente en el conocimiento del sistema de incretinas e inhibidores del cotransporte renal de glucosa.
3. Se tiene la expectativa de enlazar la disminución del riesgo cardiovascular y la efectividad del uso de las incretinas y los inhibidores del cotransporte renal de glucosa vs al uso de placebos.
4. Bajo la evidencia encontrada acerca del uso de incretinas e inhibidores del cotransporte renal de glucosa se espera que se considere establecer nuevas terapéuticas que permitan enfocarse en el riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos.

CAPÍTULO II: MARCO DE REFERENCIA

Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2: sistema de incretinas e inhibidores del cotransporte renal

A lo largo del tiempo, la evolución de la humanidad ha dado lugar a grandes avances donde años atrás el descubrimiento incidental de signos y síntomas de ciertas patologías eran el motor de búsqueda para el tratamiento empírico de las enfermedades. Gracias a la evolución del ser humano y a la invención de la tecnología, hoy existen una gran gama de opciones farmacológicas para el tratamiento de las enfermedades en general.

Como menciona Aylwin en el 2016, el conocimiento a fondo de los mecanismos fisiopatológicos de una enfermedad conlleva a la producción y perfeccionamiento de terapias novedosas. La epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) demanda la adición de nuevos medicamentos a la escasa reserva de fármacos disponibles en el pasado; por lo que poco a poco se da el origen de lo que actualmente puede llegar a ser la primera línea de tratamiento en DM2. Según la descripción de la autora, los hipoglicemiantes orales de los cuales se disponía anteriormente (la metformina, las sulfonilureas, los inhibidores de la α -glucosidasa, las tiazolidinedionas y las meglitinidas, entre otros), solo actuaban bajo 2 mecanismos de acción.

Hasta entonces para el tratamiento de la DM2 se contaba con fármacos que actuaban estimulando la secreción de insulina o mejorando su sensibilidad en los tejidos, corrigiendo así lo que se consideraba eran los dos principales mecanismos patogénicos de esta enfermedad: disfunción de la célula β y resistencia a la insulina (RI) en tejido hepático, adiposo y muscular.

Tras continuos y exhaustivos estudios se describen otros mecanismos que actúan en el desarrollo de la enfermedad con el fin de obtener controles óptimos de las glicemias. Sin embargo, al ser una patología que tiene afección multisistémica se ha demostrado en las nuevas formas terapéuticas, que su mecanismo de acción, contribuyen en la disminución del riesgo cardiovascular. Se puede destacar que hace poco más de 10 años es cuando inicialmente se incluyen dichas opciones hipoglucemiantes en la práctica clínica.

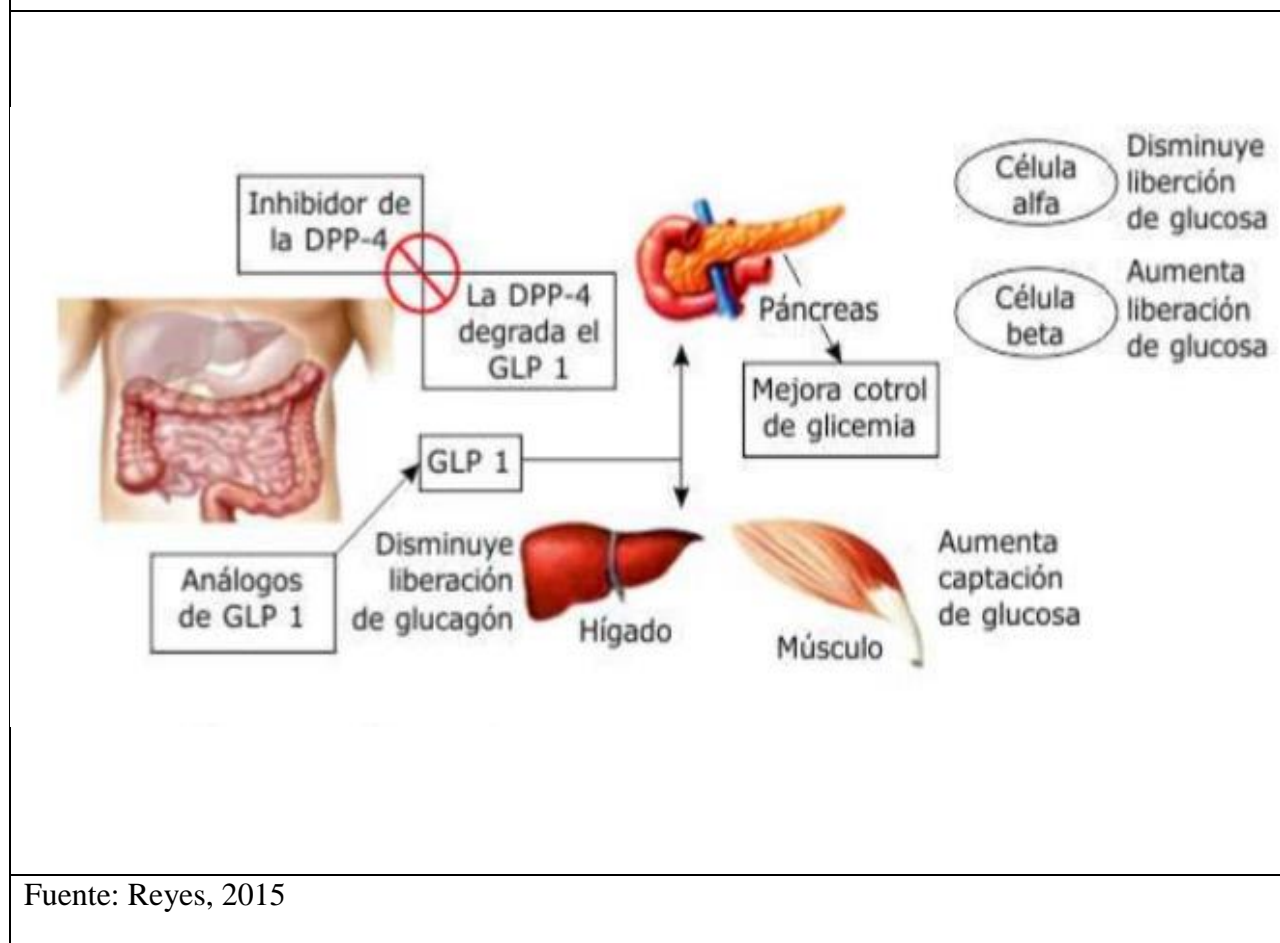
El simple cambio en el mecanismo de acción del medicamento dio lugar a las incretinas, las cuales constituyen el primer fármaco innovador al tener efectos extra glicemiantes y posterior a estos fármacos, surgen de manera reciente los inhibidores del cotransporte renal de glucosa, los cuales se mencionan más adelante. En relación con el tema de estudio, se hará énfasis específicamente al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con en el uso de las incretinas las cuales tienen acción a nivel intestinal y de los inhibidores del cotransporte renal de glucosa, los cuales actúan a nivel renal. Se mencionan solo estos 2 mecanismos entre otros mecanismos no menos importantes, pero que están fuera del contexto original de la investigación del presente trabajo. (Aylwin, 2016, p. 236)

Tracto Gastrointestinal

La presencia de nutrientes en la luz intestinal tiene relación directa con la liberación de hormonas incretinas como lo son el péptido similar al glucagón (GLP-1, por sus sigla en inglés) y el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP, por sus siglas en inglés), ambos son producidos a nivel intestinal. Los GLP-1 tienen origen específicamente en íleon distal y el colon, están mediados por las células L y, por otro lado en duodeno y el yeyuno, es donde surgen los GIP, a partir de las células K (Aylwin, 2016, p 236).

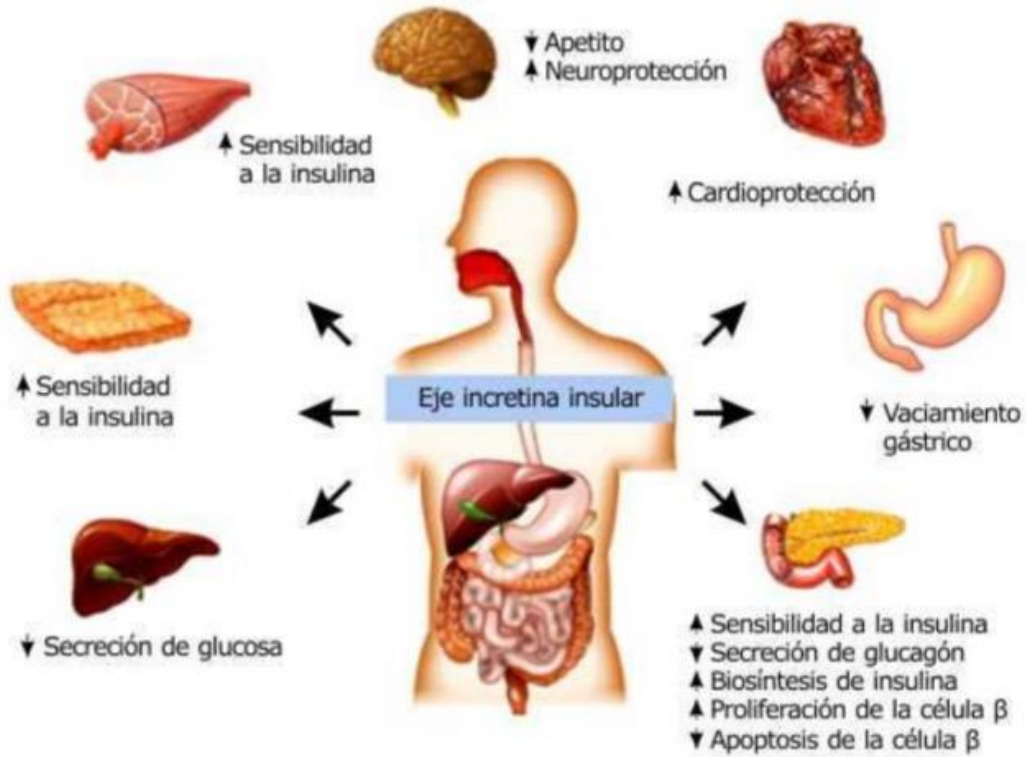
Según Reyes (2015) define a las incretinas como: “hormonas de origen gastrointestinal que se liberan en respuesta a la ingestión calórica y que estimulan la secreción por parte del páncreas endocrino”. Los receptores de dichas hormonas se encuentran en una cantidad extensa de tejidos. En relación con la extensión de los receptores, el GLP-1 el cual tiene una extensión mayor, ejerce acciones en el hígado, el páncreas, el músculo y el tracto gastrointestinal (figura 3):

Figura 4. Acción de los GLP-1 y los IDPP-4 a nivel sistémico.



Dichas hormonas son parte del eje entero tisular (figura 4) y son las encargadas de la producción (30-60%) y secreción de insulina después de la ingesta de alimentos. En una persona con el eje incretina- insular alterado (diabético) se disminuye la secreción de GLP-1, aún en presencia de alimentos, el cual es su principal estímulo para incrementarse. Lo curioso del caso es que aunque la cantidad de péptido esté disminuida sus acciones se conservan, eso quiere decir que sí funciona, pero la efectividad es menor.

Figura 5. Eje incretina insular



Fuente: Reyes, 2015

La descripción detallada de las funciones de los GLP-1 fueron descritas por Reyes en el 2015 y se encuentran ilustradas en la figura 4.

La GLP-1 ocasiona un aumento en la sensibilidad a la glucosa de las células alfa y beta, estimula la secreción de insulina solo en caso de hiperglucemia, disminuye la glucosa plasmática posprandial y en ayunas, inhibe la secreción de glucagón, salvo en caso de hipoglucemia; inhibe la secreción de ácido gástrico y actúa sobre el hipotálamo al producir sensación de saciedad y reducir la ingesta alimentaria (tiene efecto sacietógeno, y probablemente afecte el peso a largo plazo). Disminuye la hemoglobina glucosilada (HbA1c), enlentece el vaciado gástrico.

Sistema de incretinas

Dentro de los fármacos que pretenden ser los análogos sintéticos de las hormonas incretinas, encontramos a los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (AR- GLP1, por sus siglas en ingles), y a los inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (IDPP-4, por sus siglas en inglés). Existen varios medicamentos dentro del grupo de las incretinas, y cada uno tiene variaciones específicas (origen, farmacocinética, dosis, vía de administración, eficacia, etc), pero al final el efecto de las incretinas es el mismo: aumentar la secreción de insulina, disminuir la secreción de glucagón y retardar el vaciamiento gástrico. A continuación, se muestra una lista de las principales incretinas disponibles en el mercado (Aylwin, 2016, pp 236-247):

Tabla 3. Lista de incretinas: AR-GLP1 & IDPP4	
SUBGRUPO	FÁRMACOS
AGONISTAS DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN (AR-GLP1)	<ul style="list-style-type: none"> • Exenatida • Lixisenatida • Liraglutida • Exenatida LAR • Albiglutida • Dulaglutida
INHIBIDORES DE LA PEPTIDIL PEPTIDASA 4 (IDPP4)	<ul style="list-style-type: none"> • Sitagliptina (SITA) • Vildagliptina (VILDA) • Saxagliptina (SAXA) • Linagliptina (LINA) • Alogliptina (ALO) • Otros: anagliptin, evogliptin, gemigliptin, omarigliptin, teneligliptin, trelagliptin; uso solo en Japón y Corea.
Fuente: elaboración propia con base en Alwin, 2016	

De la lista de medicamentos expuestos en la tabla 2, actualmente hay seis AR-GLP1 disponibles en el mercado, donde 5 son aprobados por la Administración de fármacos y alimentos (FDA, por sus siglas en inglés), excepto la lixisenatida y, seis por la Agencia Europea de medicinas (EMA, por sus siglas en inglés). Posiblemente el intento de mejorar las primeras incretinas (AR- GLP1) en surgir en el mercado, es la razón por la que surgen los IDPP4. Su poca selectividad con otros péptidos y la actividad a nivel sistémico con otros receptores son los que le confieren las propiedades extra-glicémicas a los IDPP-4.

Función del riñón en la diabetes mellitus 2

Diversos estudios han evidenciado el importante papel del riñón en la homeostasis de la glucosa, el riñón contribuye al metabolismo de la glucosa a través de 3 mecanismos: 1) gluconeogénesis, 2) captación y consumo de glucosa para sus propias necesidades, el más importante, 3) reabsorción renal de glucosa (González, Ampudia, 2013).

Al comienzo de la Diabetes Mellitus tipo 2 la hiperglucemia produce un aumento en la reabsorción tubular proximal secundaria a la inducción del crecimiento tubular con incremento asociado al cotransporte de sodio- glucosa. Mediante el progreso en la reabsorción lleva a una disminución de la carga del soluto a la mácula densa y a la desactivación de la retroalimentación túbulo-glomerular, produciendo un aumento en la tasa de filtración glomerular (Gabbai, et all.)

Aunque es difícil de especificar se ha calculado que el aporte renal a la liberación total de la glucosa en el organismo en ayunas es de aproximadamente del 20%. Considerando que la gluconeogénesis es una vía metabólica que permite la biosíntesis de glucosa a partir de precursores no glucídicos, lo que refleje un 50% de toda la liberación de glucosa a la circulación de personas en ayunas, este hecho plantea que la gluconeogénesis renal es consciente de hasta en el 40% (Mediavilla, 2014, p. 35).

Normalmente el riñón filtra diariamente más de 50 veces el volumen sanguíneo, en su mayoría la filtración se lleva a cabo en el túbulo contorneado proximal, donde los glomérulos filtran 160 a 180g de glucosa en personas sanas, es decir, casi su totalidad (Mehta, Almeda, Juárez, Yamamoto, 2015).

La reabsorción de glucosa renal en el túbulo proximal está mediado por los cotransportadores, los cuales reaseguran la reabsorción de glucosa a la reabsorción de sodio. La capacidad máxima de transporte de glucosa (T_m) del túbulo proximal en promedio es 375mg/min (Abdul, DeFronzo, 2014).

Debido a la alta polaridad de la molécula de glucosa, esta no es apta de atravesar la doble capa lipídica en la membrana celular. Los transportadores de sodio-glucosa tienen la cualidad de reabsorber las moléculas de glucosa a través de la membrana celular mediante el sodio como sustrato, por medio del transporte activo al acoplarse a este electrólito y transportarlo a favor de su gradiente electroquímico al interior de la célula epitelial.

Este gradiente existe gracias a la acción de la bomba Na^+/K^+ ATPasa que emplea trifosfato de adenosina (ATP) como sustrato energético, con lo que se diferencia del resto de los transportadores de glucosa (transportadores GLUT) ubicados en otros tejidos del organismo (músculo esquelético y tejido adiposo) que realizan esta función por medio de difusión facilitada que no necesita energía; un ejemplo claro de esto es el transporte facilitado de la glucosa por la acción de la insulina a las células musculares por medio de GLUT4 (Aisa *et al*, 2013).

El aumento del T_m renal y el límite en respuesta a la hiperglucemia crónica puede ser visto como un mecanismo adaptativo para prevenir la glucosuria y preservar la glucosa, sin embargo en pacientes diabéticos sería deseable que el riñón excretara el exceso de glucosa filtrada y restaurar la normo-glucemia, sin embargo el aumento en la T_m renal en pacientes con diabetes contribuye al mantenimiento de la hiperglucemia y el riñón a la patogénesis de la DM (Abdul, DeFronzo, 2014).

Los cotransportadores interiorizan a la célula de la pared del túbulo una molécula de sodio y una de glucosa. Una vez dentro de la célula del túbulo, la glucosa pasará a la sangre por la acción de otro transportador, el GLUT2, mientras que el sodio usará la bomba sodio-potasio con el mismo objetivo.

La reabsorción de la glucosa se efectúa a través de los receptores del cotransporte de sodio-glucosa (SGLT), SGLT1 y SGLT2. El SGLT2 se ubica en el segmento 1 del túbulo contorneado proximal, constituye de alta capacidad y baja afinidad, además es el encargado de la mayor parte de la reabsorción, resulta el responsable del 90% de la reabsorción de Glucosa. El SGLT1, está situado en el segmento 3 del mismo túbulo, expresado también a nivel intestinal, es un receptor de baja capacidad y alta afinidad y colabora en menor medida a la reabsorción de glucosa, es el responsable de la reabsorción de aproximadamente un 10% de la glucosa filtrada al túbulo renal (tabla 3) (González, Ampudia, 2013).

Tabla 4. Diferencias entre los transportadores SGLT1 Y SGLT2

Tabla 2 Diferencias entre los transportadores SGLT1 y SGLT2		
	SGLT1	SGLT2
Localización	Intestino delgado y riñón	Riñón
Sustratos	Glucosa o galactosa	Glucosa
Afinidad por la glucosa	Alta	Baja
Capacidad de transporte de glucosa	Baja	Alta
Función	- Absorción intestinal de glucosa y galactosa - Reabsorción renal de glucosa	Reabsorción renal de glucosa
Localización renal	Segmento distal (S3) del túbulo contorneado proximal	Segmentos S1 y S2 del túbulo contorneado proximal
Porcentaje de reabsorción de glucosa	10%	90%

Modificada de referencia 8.

Fuente: Mediavilla, J. (2014)

Los SGLT tienen un techo de función, cuando la glucemia sanguínea es > 180 mg/dl aproximadamente (“umbral renal de la glucosa”), son ineficaces de reabsorber toda la glucosa filtrada, por ende, se produce la excreción por la orina. Se ha observado que, si se inhibe la reabsorción tubular de glucosa mediante el bloqueo de los transportadores SGLT2, la curva de reabsorción-excreción se desplaza y se excreta glucosa por la orina, incluso con valores de glucemia < 180 mg/dl (Bravo, 2014, pp.36-37).

Si la hiperglucemia excede la capacidad de los SGLT2 y no toda la glucosa es reabsorbida, ocasiona la aparición de glucosuria. La persistencia de la hiperglucemia provoca el aumento de la expresión de los cotransportadores, produciendo un incremento en la reabsorción de glucosa con la finalidad de evitar la glucosuria; sin embargo, cuando se sobrepasa este nuevo umbral aparece la glucosa en orina. Al inhibir los cotransportadores se produce una reabsorción máxima de glucosa de alrededor de 50% de la glucosa es filtrada; es decir, 90 g de glucosa al día en lugar de 180 g; sin embargo, dicha disminución de glucosa no se asocia con hipoglicemia, pero sí hay pérdida de peso debido a la pérdida de calorías (Figura 3) (Mehta, et al,2015).

Figura 6. Sistema Renal



Fuente: Mehta, et al, 2015)

En la naturaleza se tienen diferentes tipos biológicos en los que una mutación en los genes que codifican estos transportadores de glucosa condiciona una disfuncionalidad, donde clínicamente se traduce en mala absorción intestinal de glucosa-galactosa, por una afectación en el SGLT1 y en glucosuria renal familiar cuando la mutación ocurre en el gen del SGLT2. La glucosuria puede ser de 1 a 170 g/día, sin que lleve alteraciones en la funcionalidad renal o vesical, infecciones de las vías urinarias o hipoglucemia. En las personas con DM2 la expresión de SGLT2 está aumentada, produciendo una mayor reabsorción renal de glucosa, contribuyendo a mantener la hiperglucemia. El bloqueo de estos cotransportadores, en especial el SGLT2, inhibe la reabsorción renal de glucosa, aumentando su excreción renal y ayuda a la disminución de la hiperglucemia (figura 5) (Mediavilla, 2014, pp.36-37).

Tabla 5. Distribución de los principales transportadores SGLT en diversos modelos animales

Tabla 1 Distribución de los principales transportadores SGLT en diversos modelos animales	
Transportador	Distribución
SGLT1	Riñón, intestino, cerebro, corazón, tráquea, testículos y próstata
SGLT2	Riñón, cerebro, hígado, tiroides, músculo y corazón
SGLT3	Intestino delgado, útero, pulmones, tiroides y testículos
SGLT4	Intestino, riñón, hígado, cerebro, pulmón, tráquea, útero, páncreas y estómago
SGLT5	Corteza renal
SGLT6	Cerebro, médula espinal, riñón e intestino
Modificada de referencia 6.	

Fuente: Mediavilla, 2014

Las células mesangiales pueden estar estimuladas por la hiperglucemia para producir mediadores humorales, citoxinas y factores de crecimiento que son responsables de las alteraciones estructurales. El transporte de glucosa de las células renales hacia el intersticio, está dado por el transporte de glucosa-2 (GLUT-2); a su vez, el factor de crecimiento transformador beta 1 (TGF-beta 1) que modula la expresión de GLUT-1 y GLUT-2.

Se ha demostrado que durante la hiperglucemia, las células mesangiales fabrican la mayor cantidad de TGF-beta1, lo que a su vez lleva a una sobreexpresión de la proteína GLUT-1 y 2. Estas alteraciones y la sobreexpresión de los SGLT2, llevan a una mayor entrada de glucosa a las células renales a la circulación, acelerando las anormalidades inducidas por la hiperglucemia (Guzmán, Saucedo, Romero, 2012).

Cabe señalar que, el aumento de la glucosa en el túbulo proximal acompañado de aumento de la reabsorción de sodio, puede conducir a la expansión del volumen extracelular y contribuir a un aumento en la presión arterial que se produce en el 60% de las personas con diabetes. (Abdul, DeFronzo, 2014)

Inhibidores del cotransporte renal de glucosa

La actual inclusión en los inhibidores del cotransporte renal de sodio- glucosa 2 (SGLT2), son una moderna clase de hipoglucemiantes, con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas diferentes que abren nuevas perspectivas terapéuticas para la población diabética. (Gabbai, *et al*).

A inicios del siglo XIX se documentó una sustancia química extraída de la corteza del manzano que producía glucosuria en el ser humano. Dicha sustancia se le dio el nombre de florizina, inicialmente se propuso como tratamiento contra diversas enfermedades infecciosas, años después se observó que los pacientes a los que se les administraba florizina tenían glucosuria (Aisa, *et al* 2013).

Actualmente se sabe que la florizina no solo inhibe el cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, sino que también el de tipo 1, por lo cual tiene importantes restricciones que no le permite que se pueda utilizar como terapia pues al ser un potente inhibidor no selectivo, no distingue la actividad de SGLT1 del de SGLT2 y su administración oral produce mal absorción intestinal de glucosa y como consecuencia, diarrea osmótica. (Bravo, 2014, p.37)

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 (Aisa, *et al*).

La clonación de los cotransportadores a principios de los noventa, junto con la evidencia científica de su potente inhibición, promovió el estudio de análogos de la florizina más adecuados desde la perspectiva terapéutica. Varios compuestos fueron analizados en modelos preclínicos y se suspendieron, especialmente por su degradación a las sacaridasas intestinales, pero inhibidores selectivos de SGLT2, como la dapagliflozina, la canagliflozina, la empagliflozina y otros compuestos, han avanzado en su desarrollo clínico (Bravo, 2014, p.37).

Los inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 inhiben solo 30 a 50% de la reabsorción renal de glucosa. Esto posiblemente tenga un origen multifactorial, entre las causas que propuso DeFronzo están: la inhibición competitiva de las moléculas de los inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2, la acción no conocida hasta ahora de otros transportadores de membrana de glucosa y la autorregulación de la expresión del transportador de sodio-glucosa tipo 2 en la membrana de las células tubulares después de su inhibición con los fármacos administrados (Aisa, *et al*).

Su mecanismo de acción consiste en inhibir la reabsorción de glucosa a nivel renal, favoreciendo la eliminación urinaria de glucosa, independientemente de la secreción remanente de insulina. Estos fármacos tienen un riesgo bajo de hipoglucemia y se asocian con reducciones del peso corporal y la presión arterial (Ampudial-Blasco, *et al*).

La inhibición farmacológica de SGLT2 amplía la excreción renal de glucosa y, secundariamente, disminuye los valores plasmáticos. Este resultado se traduce en una mayor excreción renal de glucosa y un balance energético negativo, todo ello sin efectos secundarios gastrointestinales. (Bravo, 2014, p.37)

El descenso de los valores de glucosa causados por los inhibidores del SGLT2 no depende de la acción de la insulina ni añade sobrecarga a la célula beta. Diversos estudios publicados en los últimos años aprueban su uso, tanto en monoterapia como en terapia combinada con otros fármacos hipoglucemiantes, incluida insulina. (Bravo, 2014, p.33)

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

Enfoque

En el presente trabajo se propone realizar un análisis crítico sobre las revisiones bibliográficas acerca del sistema de incretinas e inhibición del cotransporte renal de la glucosa en el manejo de la Diabetes mellitus tipo 2 y sus repercusiones en el riesgo cardiovascular, donde se observa una disminución de dichos riesgos con respecto al uso de otros fármacos hipoglicemiantes como las sulfonilureas, metformina e insulina.

Fuentes de información

La información necesaria para poder desarrollar la revisión bibliográfica se obtuvo mediante la búsqueda en motores de bases de datos científicos como lo son New Journal English of Medicine, PubMed, MedLine, Hinari; de igual manera se realizó la investigación manual en la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (Binasss) y en la Biblioteca de la Universidad de Costa Rica.

Criterios de inclusión

Dentro de los criterios de inclusión de la información revisada se tomó en cuenta que fueran estudios de cohorte, experimentales y costos y controles en poblaciones con Diabetes Mellitus tipo 2 y al mismo tiempo que tengan algún riesgo cardiovascular. Cabe mencionar que no hubo restricción alguna con respecto a información encontrada que haya sido publicada en otro idioma o región geográfica. La búsqueda bibliográfica se basa en estudios y artículos no mayores a cinco años de haber sido publicados.

Criterios de exclusión

Entre los criterios de exclusión se encuentran aquellos estudios que sean transversales y descriptivos, se excluyen además los estudios en poblaciones que no tengan riesgo cardiovascular y aquellos que sean menores de edad.

Restricciones y Limitaciones

En el desarrollo del siguiente escrito se tiene la limitación de ser un estudio de revisión bibliográfica, que pretende resumir la información más destacada que parte de investigaciones previas, tales como: artículos de revisión, actualizaciones médicas, secciones de revistas, entre otros. Se tiene como restricción la realización de un trabajo de campo que implique estudios de personas o análisis de resultados.

Palabras claves: Diabetes mellitus tipo 2, tratamiento de la diabetes mellitus, sistema de incretinas, inhibidores del cotransporte renal de glucosa, factores de riesgo cardiovasculares en pacientes diabéticos.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

Partiendo de la publicación hecha por Mora en “El estado actual de la diabetes mellitus” en el 2014, sirve de medio para expresar de parte de la federación internacional de diabetes (IDF, por sus siglas en inglés) un comunicado a la población acerca de la preocupación por el impacto de la DM a nivel mundial, siendo la DM2 el subtipo más frecuente.

La batalla es costosa. Las medidas y soluciones establecidas por los gobiernos y suscritas por las más altas autoridades en diabetes de todo el mundo, no han tenido a la fecha el esperado efecto beneficioso pues este mal no disminuye su frecuencia, intensidad y gravedad, como consecuencia de sus particulares características epidemiológicas.

El problema no es en sí la enfermedad, sino las implicaciones que conlleva, pero para ver los frutos de la labor en cuanto a la prevención, tratamiento y cura de la DM2 se debe de conducir hacia otro rumbo el manejo para cumplir las metas. La posible solución no siempre estuvo al alcance, sino hasta que se estudian los mecanismos fisiopatológicos implicados en la DM2 (octeto ominoso) y es así como se incluyen las incretinas y los inhibidores del cotransporte renal de glucosa (glucosúricos) como parte de la terapia farmacológica. (Aylwin, 2016)

En el 2016, Aylwin publica la tan esperada solución que buscaba la IDF para combatir la epidemia de la diabetes mellitus. El estado de hiperglucemia característico de la DM2 siempre fue el punto de ataque, pero al ser una enfermedad multifactorial, se debe de tratar de una forma integral como lo expresa la autora a continuación:

El tratamiento de la DM tiene como objetivos asegurar al paciente una buena calidad de vida, disminuir el riesgo de complicaciones específicas (retinopatía, nefropatía, neuropatía) y de eventos cardiovasculares (CV) que son su principal causa de mortalidad. Hay consenso que, para lograrlo, se requiere un enfrentamiento terapéutico multifactorial con control de la hiperglicemia y de otros factores de riesgo CV, habitualmente presentes en las personas con DM (3). Sin embargo, la piedra angular del manejo de la DM es el control glicémico (4).

El factor de riesgo más común en las personas diabéticas es la obesidad y precisamente el depósito de grasa constituye el origen de la RI. De la publicación hecha en el 2016 acerca del manejo de la obesidad en el tratamiento de la DM2 (“Obesity Management for the treatment of Type 2 Diabetes”) se argumenta que la historia natural de la diabetes se puede cambiar con la simple pérdida de peso, empezando desde las medidas más básicas como una dieta estricta o una rutina diaria de ejercicios, pero para las personas que aún no logran bajar los niveles de HbA1c le podrían sacar provecho a la terapia farmacológica para conjuntamente disminuir la hiperglucemia y bajar de peso, ya sea con las incretinas o los inhibidores del cotransporte renal de glucosa.

Incretinas

Las incretinas comprende 2 grupos farmacológicos: 1) los agonistas del receptor de la GLP1 (AR-GLP1), el cual se asemeja al péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y, 2) los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (IDPP4). A la vez los AR-GLP1 se subdividen farmacocinéticamente en agonistas de acción corta o prolongada y, también en relación al efecto según la ingesta de alimento en prandial o postprandial. A continuación se presentan las características más relevantes de las incretinas (tabla 5):

Tabla 6. Comparación entre los grupos de incretinas: AR-GLP1 y los IDPP4		
Incretina	AR- GLP1	IDPP4
Disminución de HbA1c	~1% (~0.6%- ~1.9%)	~0.7% (~0.4%- ~1.0%).
Control de peso	-2.9kg (-1 a -4 kg)	Efecto neutro
Glicemia	Acción corta: reduce GPP (retarda VG) Acción prolongada: GA (VG acelerado)	↓ GA -18 mg/dl (10-35 mg/dl) ↓GPP -25 mg/dl (20-60 mg/dl)
Efecto CV	↓ PA, lípidos, peso, de la proteína C reactiva, del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, BNP y los posibles efectos directos sobre el miocardio y función ventricular	No hay aumento de riesgo CV pero tampoco existen beneficios asociados
Ventajas	Neuroprotector, mínimo riesgo de hipoglicemia	Bajo riesgo de producir hipoglicemia, se puede usar en IR, en IH, y AM. Administración oral
Efectos adversos (EA)	Náuseas, vómitos y diarrea. Nódulo, prurito y edema (vía SC).	IVRS, ITU, nasofaringitis, anafilaxis, angioedema, dolor articular grave.
Contraindicación	IR, AP o AHF de Ca tiroideo o neoplasia endocrina múltiple tipo 2.	Pancreatitis

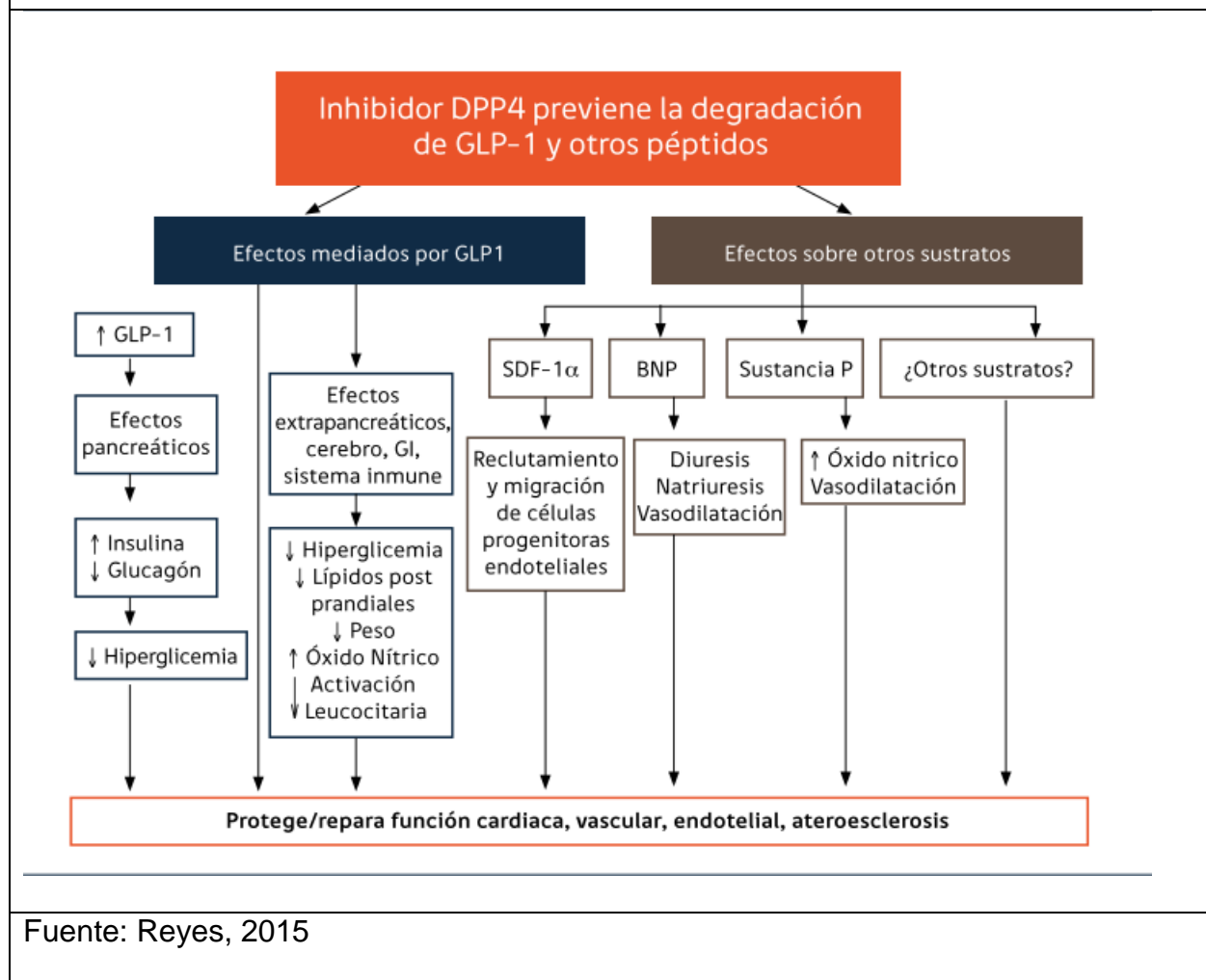
Fuente: Elaboración propia, con base en Aylwin, 2016, pp 236 -247

De la tabla (tabla 5) anterior se puede concluir que el fármaco de elección que tiene una acción más eficaz sobre la HbA1c son los AR-GLP1, al mismo tiempo tiene un efecto positivo en el control del peso y está demostrado que posee propiedades protectoras a nivel CV, también es neuroprotector. Por otro lado se tienen a los IDPP4 que potencian las incretinas endógenas, también posee una vida media más extensa y el riesgo de producir hipoglicemia es bajo. Como limitante se tiene que los AR- GLP1 provocan malestar a nivel del TGI o alteración local (por la vía de administración, SC) y está contraindicado en IR; los IDPP4 cursan con infecciones básicamente (Aylwin, 2016, pp 236-247).

La creación de los fármacos IDPP4 surgieron a partir de la acción que ejercía la enzima DPP-4 de degradar las incretinas GLP-1 y minimizarles la vida media. La nueva estructura química de las incretinas, o sea los IDPP4, potenció su acción confiriéndoles una acción insulínica duradera, además adquirió ciertas propiedades (figura 6), por ejemplo: prevenir la degradación de la hormona GLP-1, aumentar la insulina y disminuir el glucagón a nivel pancreático para reducir la hiperglucemia. Al prolongar la GLP1 de cierto modo contribuye a disminuir el estado de hiperglucemia, disminuir los lípidos post prandiales, concomitantemente la disminución de peso, aumenta el ON y disminuye la actividad leucocitaria.

En relación con otros sitios de acción, las células derivadas del factor 1 α promueven a las células endoteliales; puede aumentar la diuresis, natriuresis y la vasodilatación mediante el péptido natriurético; la sustancia P provoca aumento del ON y la vasodilatación (figura 6).

Figura 7. IDPP4: Efectos moduladores de protección cardiovascular



Aunque los IDPP4 no tengan un efecto cardioprotector como tal, sino que por medio de los GLP1, células derivadas del factor 1 α , el péptido natriurético, la sustancia P le confieran propiedades moduladoras a nivel endotelial, vascular y cardiaco y en relación con la aterosclerosis (Reyes, 2015).

El medicamento de elección en la DM2 por muchos años ha sido la metformina, esta predilección empieza por la evidencia que indicaba su efecto cardioprotector; hoy de acuerdo a ciertas regulaciones por la FDA promueve fármacos con esa misma cualidad de la metformina (López, 2013, pp. 290-291).

Estos nuevos fármacos, además de la eficacia en la disminución de los niveles de glucosa, que son más o menos comparables, deben también demostrar que son benéficos en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares que acompañan la DM2 o que al menos son neutros, ya que algunos de los fármacos antidiabético (raziglitazona, sulfonilureas) han mostrado efectos desfavorables sobre la morbimortalidad ocasionada por alteraciones del sistema cardiovascular.

Dentro de la lista de incretinas los IDPP4 han demostrado mayor importancia clínica, con base en lo discutido anteriormente (efectos moduladores). Cada uno de los IDPP4 difiere en características específicas (dosis, vida media, vía de excreción, etc.) que servirán para pacientes con patologías específicas (tabla 6).

Tabla 7. Perfil farmacocinético de los inhibidores de la DPP4

Características	Sitagliptina	Vildagliptina	Saxagliptina	Alogliptina	Linagliptina
Dosis terapéutica (mg/día)	100	50	5	12,5-25	5
Vida media (h)	8-14	3	2-5	12-21	>20
Programación de dosificación	Una diaria	Dos diarias	Una diaria	Una diaria	Una diaria
Metabolito activo	No	No	Si	No	No
Unión a proteínas	38%	9,3% insignificante	Prácticamente	20% (dependiente)	(Concentración 99% a 1 nmol/L 75%-89% a =30 nmol/L ≈5%)
Excreción renal	≈80%	≈85%	≈75%	≈63%	≈5%
Ajuste de la dosis con inhibidores CYP3A4	No	No	Si	No	No
Ajuste de la dosis con insuficiencia renal	Si (25-50 mg)	Si	Si (2,5 mg)	Si	No
Interacciones medicamentosas	No	No	Proglitazona, Simvastatina, Diltiazem, Ketoconazol, Rifampicina, Omeprazol	No	No

Fuente: López, 2013

Inhibidores del cotransporte renal de glucosa

Atendiendo a su estructura química se distinguen dos grupos, los C-glucósidos (dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina, ipragliflozina y tofogliflozina) que muestran ligeramente más potencia para inhibir a SGLT2 que los O-glucósidos (sergliflozina, remogliflozina y florizina) (Guzmán, Saucedo & Romero, 2012).

Empagliflozina

El mecanismo de acción es la inhibición selectiva y reversible del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2), lo cual reduce la reabsorción de glucosa a nivel renal, aumentando su eliminación en orina y reduciendo de esta forma la glucemia. La eliminación aumentada de glucosa renal produce una diuresis osmótica, es 2500 veces mayor que otros inhibidores.

(Tabla 4) (Jardiance, 2016, p 1).

Tabla 8. Selectividad de los inhibidores del cotransportador de sodio- glucosa (SGLT)		
Agente	Selectividad para el SGLT ₁ *	Selectividad para el SGLT ₂ *
Empagliflozina	8,300	3.1
Canagliflozina	710	2.7
Dapagliflozina	1,400	1.2
*Concentración inhibitoria máxima media nM (IC50). ⁶		
Fuente: Mehta, <i>et al.</i> (2015)		

La empagliflozina produce una glucosuria dosis dependiente tanto en sujetos sanos como en los pacientes con diabetes mellitus y la glucosa de 24h con 100mg en su primer día fue de 74g. Está indicada en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en adultos en: monoterapia: Cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no proporcionen un control glucémico adecuado en pacientes en los que el uso de metformina se considera inapropiado debido a una intolerancia y en tratamiento adicional en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes, incluida la insulina, cuando estos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionen un control glucémico adecuado (Jaridance, 2014).

En relación con su farmacocinética, la empagliflozina se absorbe de forma rápida, lográndose la concentración máxima (C_{max}) a las 1,5 horas tras la administración de la dosis. Su absorción no se ve afectada por la administración con comida. Su distribución en los tejidos es extensa, con una unión a proteínas del 86%. La principal ruta de eliminación es la glucuronidación, con poca intervención de los citocromos. Aproximadamente un 41% y un 54% de la dosis administrada se excretan en heces y orina, respectivamente y su semivida de eliminación es de 12,4 horas (Jaridance, 2014).

Dapagliflozina

Tiene una vida media de 17-18 horas en humanos, haciéndolo adecuado para una administración diaria en dosis disponibles de 5-10mg por día. Posee una alta biodisponibilidad y se absorbe rápidamente después de la administración oral, logrando una concentración plasmática máxima en un periodo de 1-2 horas. La eficacia clínica de la dapagliflozina ha sido estudiada en pacientes no tratados con drogas con diabetes mellitus y como complemento a otros agentes antidiabéticos orales e insulina (Abdul, DeFronzo, 2014).

La dapagliflozina no inhibe o induce enzima P450, está altamente ligada a proteínas (98%) y la excreción renal es baja (2-4%). Un conjugado de glucurónico inerte (M15) de la dapagliflozina es el principal metabolito del fármaco in vivo (Abdul, DeFronzo, 2014).

La dapagliflozina contiene un C-glucósido que aumenta su estabilidad, lo que le da una vida media de 8.1 a 12.2 horas, aproximadamente. En un estudio realizado en una población japonesa sana y otra con diagnóstico de diabetes mellitus se observó la farmacocinética y farmacodinamia de la dapagliflozina. Se reportó que es metabolizada por la uridin difosfato glucoronil transferasa (UGT) 1A9 a un metabolito glucurónico: dapagliflozin 3-O-glucurónido que no tiene eliminación renal. (Aisa, *et al*, 2013)

Canagliflozina

La FDA la aprobó para el tratamiento de los pacientes con DM2 en combinación con la administración de terapia oral anti-diabética, así como con GLP-1 e insulina. La canagliflozina causó un aumento dependiente de las dosis de excreción de glucosa en personas con diabetes mellitus, con un efecto máximo de 400mg al día.

La glucosuria estuvo acompañada por una disminución dosis dependiente en el área incremental bajo ambas, la glucosa plasmática y las curvas de concentración de insulina durante una comida mixta. En estudios clínicos fue eficaz en la disminución de los niveles de glucosa en plasma de pacientes diabéticos no tratados con otros fármacos (Abdul, DeFronzo, 2014).

Los efectos sobre el peso corporal están relacionados con la eliminación de glucosa por la orina, este grupo farmacológico puede provocar a largo plazo pérdida acumulativa de calorías, lo que se traduciría en descenso de peso. Por lo tanto, además de reducir la HbA1c, la terapia con inhibidores de SGLT2 añade beneficios como la bajada de peso. En diversos ensayos clínicos, dapagliflozina se asoció a una pérdida de peso corporal de entre 2 y 3 kg. Esta disminución en el peso es atribuida predominantemente a la reducción de la grasa (Bravo, 2014).

Se habla de dos mecanismos principales, al inicio de su administración, la diuresis osmótica que se ocasiona, se traduce en una reducción de peso por una deshidratación relativa. Con su administración a mediano y largo plazo, se ha calculado que los inhibidores del cotransporte de sodio-glucosa promueven la pérdida urinaria 60 a 80g de glucosa que equivalen a 200-300 calorías por día a través de la glucosuria. (Abdul, DeFronzo, 2014)

Al analizar a los pacientes que tomaron inhibidores, aquellos con menos tiempo de evolución de la enfermedad y quienes además tenían tratamiento con base en metformina, presentaron una mayor reducción de peso corporal y en los pacientes con más tiempo de evolución y que estaban con insulina, la pérdida ponderal tras la adición del SGLT2 fue menos significativa. (Guzmán, Saucedo, Romero, 2012)

Como podría esperarse la adición de empagliflozina, dapagliflozina o canagliflozina con medicamentos bien conocidos que favorecen aumento de peso, pueden lograr pérdida ponderal en combinación con estos fármacos, tal como sucede al combinarse insulina, sulfonilureas o pioglitazona. (Guzmán, Saucedo, Romero, 2012)

Efectos sobre la presión arterial, debido a su mecanismo y su efecto diurético, la inhibición de SGLT2 podría llevar a una pérdida neta de sodio, con lo que lograría reducir la presión arterial. Se encontró una disminución de la presión arterial sistólica de $-4,45$ mmHg (IC del 95%, $-5,73$ a $-3,18$ mmHg) con el uso de fármacos inhibidores de SGLT2. (Vasi-lakou *et al*, 2013, citado por Bravo, 2014).

Por su parte en la monoterapia con un inhibidor de SGLT2, dapagliflozina, redujo la presión arterial sistólica en pacientes con DM2 con control glucémico inadecuado con dieta y ejercicio, en $-0,9$ a $1,8$ mmHg en el grupo placebo frente a $-4,6$ a $1,8$ mmHg en el grupo tratado con $2,5$ mg de dapagliflozina, el cambio de la presión arterial diastólica en reposo fue de $-0,7$ a $1,0$ mmHg del grupo placebo frente a $-2,8$ a $1,1$ mmHg en los tratados con dapagliflozina. (Ferranini *et al*, 2012, citado por Bravo, 2014)

Los estudios realizados han logrado una reducción de la presión arterial en forma sostenida. Para la presión arterial sistólica se logran reducciones de 1.7 a 6.9mmHg y para la presión diastólica de 0.9 a 3.5mmHg. (Guzmán, Saucedo, Romero, 2012)

Los dos mecanismos involucrados, siendo el primero la promoción de diuresis osmótica, lo cual ocasiona una reducción crónica de volumen y la otra propuesta sugiere que al no haber absorción de sodio en el túbulo proximal por acción de los inhibidor, favorece un bloqueo de la producción de renina a nivel de la mácula densa con la consecuente inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

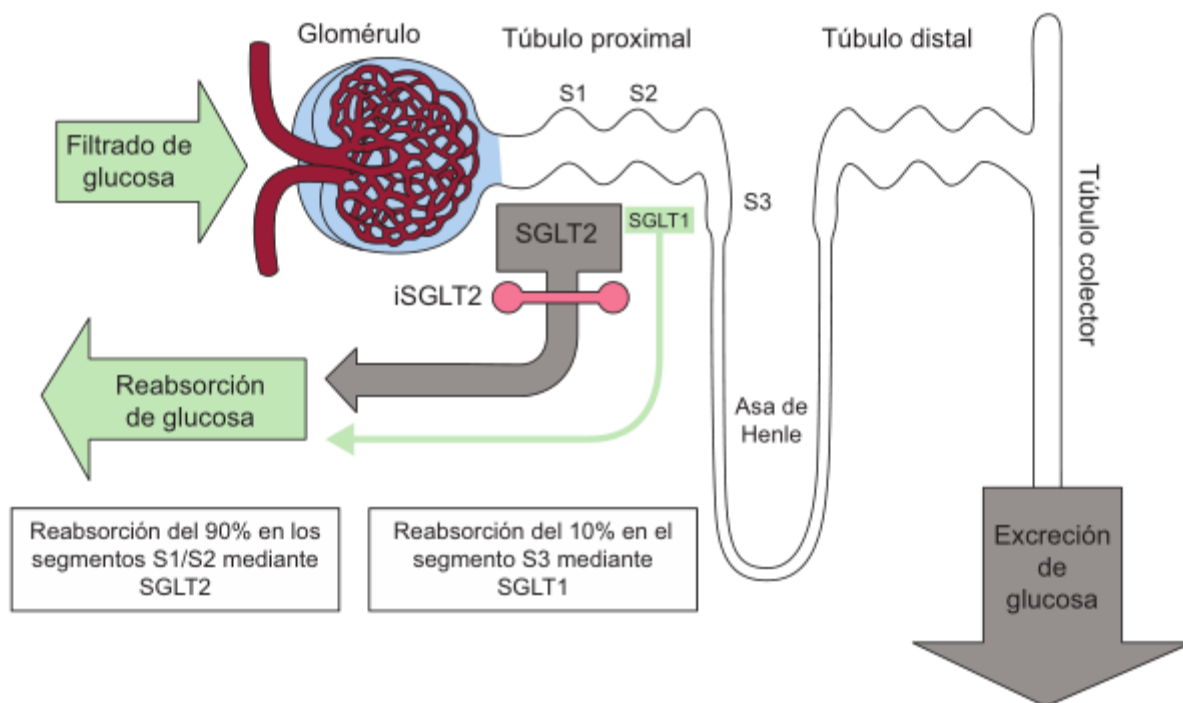
Canagliflozina produce un descenso de la presión arterial sistólica (PAS) de 2mmHg y 3.1mmHg con dosis de 100 a 300mg respectivamente.

Empagliflozina disminuyó la presión arterial sistólica en 3.1mmHg y la presión diastólica en 1.8mmHg con 25 mg.

Dapagliflozina mostró una reducción de la PAS de 3.8mmHg. (Guzmán, Saucedo, Romero, 2012)

Los inhibidores del cotransporte de sodio-glucosa inhiben de forma competitiva, reversible y selectiva el cotransportador ubicado en el túbulo contorneado proximal y su acción es independiente de la secreción o la acción de la insulina y de la etapa de la evolución de la Diabetes Mellitus tipo 2.

Figura 8. Ubicación de SGLT1 y SGLT2 en el sistema renal



Fuente: Dalama,B., 2016

Más del 99% de la glucosa se reabsorbe desde el túbulo contorneado proximal a los capilares peri tubulares mediante dos proteínas denominadas cotransportador de sodio-glucosa, el SGLT2 está expresado en los segmentos anteriores S1 y S2 del túbulo y se encarga de la mayor parte de la reabsorción, la carga tubular de glucosa mediante el transporte activo contra gradiente dentro del túbulo proximal y SGLT1 en el segmento S3, pero es más abundante en los enterocitos de la mucosa intestinal y la glucosa residual se reabsorbe en la parte más distal del túbulo (Dalama, 2016)

La reabsorción de glucosa por los transportadores SGLT se lleva a cabo por medio del proceso de cotransporte activo de sodio-glucosa, en el que el sodio al absorberse a través de la membrana celular crea un gradiente de energía que accede el ingreso de la glucosa en forma independiente de la insulina, desde la pared tubular, donde reingresan a la circulación, la glucosa por medio de la vida transportadores de glucosa GLUT I y GLUT2 y el sodio por medio de la bomba Na-K ATPasa. (Aylwin, 2016, p 248)

En la DM2, como mecanismo adaptativo a la hiperglucemia, la expresión y la actividad de SGLT2 están aumentadas en la célula epiteliales del túbulo para minimizar la glucosuria, pero esto lleva a una reabsorción continua de glucosa incluso en presencia de concentraciones plasmáticas elevadas.

Asimismo su liberación endógena mediante la neoglucogénesis renal se triplica respecto a los no diabéticos. De este modo, los procesos renales, tanto de reabsorción como de producción, representan una mala adaptación en el paciente con DM2 que contribuye a la hiperglucemia e incrementa la glucotoxicidad. La posibilidad de intervenir con los SGLT2 en estos defectos fisiopatológicos ha supuesto la reconsideración del riñón no solo como víctima de la DM2, sino como un aliado en su tratamiento (Dalama, 2016).

La glucosa es filtrada libremente por el glomérulo, de modo que, si los niveles de glicemia aumentan, la cantidad de glucosa filtrada aumenta en forma lineal. Sin embargo, la capacidad de reabsorción del sistema de transporte SGLT renal es limitada con un umbral de saturación a valores de glicemia de 180-200mg/dl; toda la glucosa filtrada que sobrepase el umbral supera la velocidad de transporte máximo que es de 375ml/min y es excretado por la orina, se considera que el riñón diariamente reabsorbe 180g/ glucosa, se produce 15-55g y metaboliza 25/35g. La reabsorción tubular constituye el mecanismo más importante a través del cual los riñones influyen la homeostasis de la glucosa. (Aylwin, 2016, p 248)

La inhibición del sistema reduce el umbral de saturación para la glucosa de manera que esta se inicie con niveles de glicemia entre 60-80mg (normal es de 100mg/dl) con lo que aumenta la excreción urinaria de glucosa en 60 a 80g/día. La respuesta a la glucosuria farmacológica reduce la hiperglucemia y concomitantemente se produce una pérdida de peso debido a la pérdida de calorías (4 kcal/kg de glucosa excretada) asociado a la mayor cantidad de glucosa eliminada y pudiendo llegar a perderse 240-320 kcal/día. (Aylwin, 2016, p 249)

A nivel cardiovascular los SGLT modifican positivamente la patogenia de la enfermedad mediante una serie de factores de riesgo cardiovasculares, como lo son:

Todos los estudios han apreciado reducciones significativas de la presión arterial, mayores en la sistólica (de 1.66 a 6.9 mmHg) que en la diastólica (de 0.88 a 3.5mmHg). se cree que la reducción inicial de la PAS se debe a los efectos de la diuresis osmótica inducida por glucosuria, la natiuresis y la depleción de volumen intravascular, sin que se produzca aumento de la frecuencia cardiaca, hecho que se ha interpretado como una reducción relativa del tono del sistema nervioso simpático. Sin embargo, los efectos a largo plazo pueden ser atribuibles a la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y la pérdida ponderal.

Si bien se sabe que una disminución de 5mmHg de la PAS se asocia a una reducción del riesgo relativo de eventos cardiovasculares graves de 14.2%. Estos fármacos pueden ayudar a la mejora de la arquitectura vascular, modulando los componentes del tejido conectivo que participan en el desarrollo de la rigidez arterial. Con empagliflozina se ha observado un efecto vascular directo en reducción de la rigidez arterial (Dalama, 2016).

Se ha demostrado reducción ponderal en la mayoría de los pacientes tratados con los inhibidores del cotransporte sodio-glucosa, lo cual podría ser beneficioso, dada la potencial asociación de obesidad con los eventos vasculares (Dalama, 2016).

La pérdida calórica secundaria es probable que se deba al efecto diurético y la disminución del volumen intravascular y la glucosuria determinada por los SGLT2 que producen baja de peso en forma independiente a su uso en monoterapia y en asociación. La reducción inicial se hace evidente después de aproximadamente 6 semanas de uso; a largo plazo puede atribuirse la pérdida calórica a que la glucosuria origina (265-476 kcal/día). (Aylwin, 2016, p 250)

Con dapagliflozina se obtienen reducciones de medida de 3kg el primer año y con canagliflozina produce también un efecto similar en el peso con descenso de entre el 1.0-3.8% aproximadamente a los 6 meses de tratamiento. Rosentock *et al* comunicaron una disminución persistente de 2.2kg en pacientes tratados con empagliflozina e insulina basal.

Con una pérdida de 2.25kg el cambio porcentual en la suma de factores de riesgo cardiovascular desciende un 48% en varones y un 40% en mujeres tras 16 años de seguimiento (Dalama, Mesa, 2016).

Debido al aumento en la expresión del SGLT2 la reabsorción de sodio está aumentada y origina una disminución de la carga de soluto en la mácula densa, lo que condiciona la vasodilatación de la arteriola aferente e hiperfiltración renal.

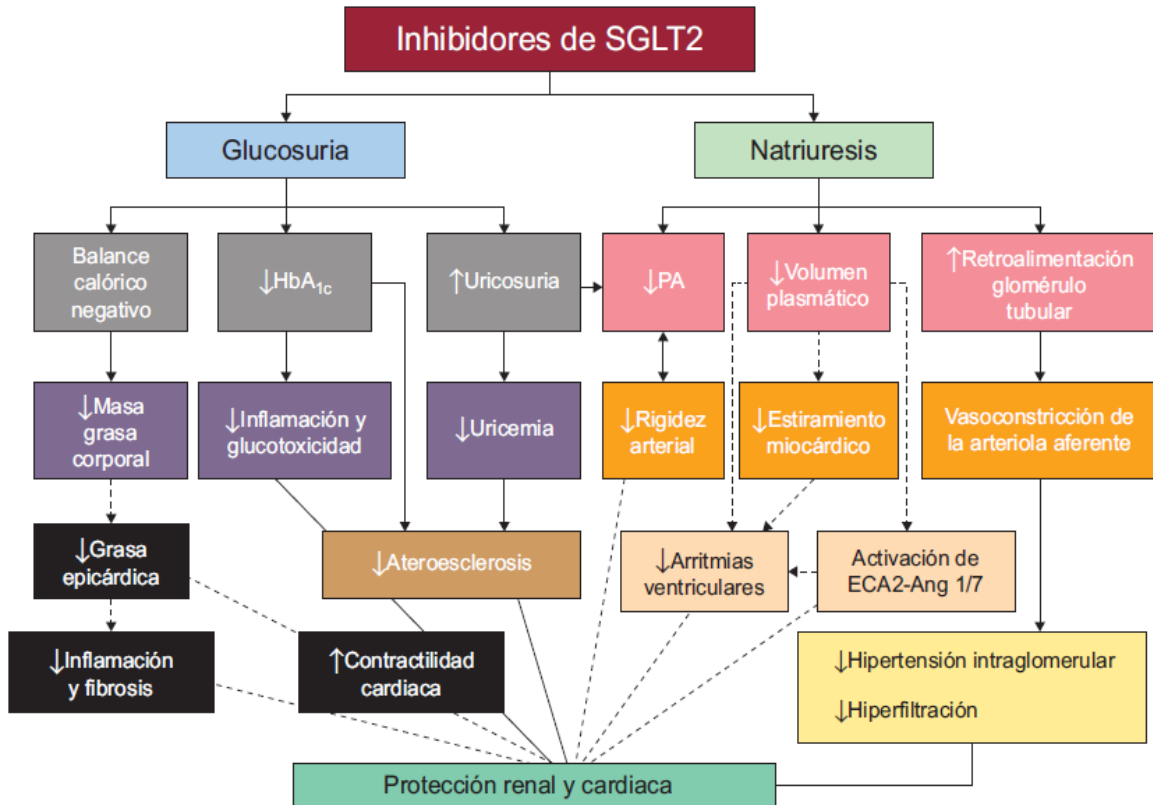
Este cambio hemodinámico y tubular inicial origina la aparición y la progresión de la microalbuminuria y la disminución gradual del filtrado glomerular. Con los inhibidores ha demostrado nefroprotección ya que neutraliza este defecto de manera directa, induciendo natriuresis que condiciona vasoconstricción de la arteriola aferente y reducción de la presión intraglomerular con descenso de la hiperfiltración e indirectamente, limitando la entrada de glucosa a las células peritubulares, por lo que mejoran los marcadores inflamatorios y fibróticos, como se ha demostrado con la empagliflozina.

Estos efectos en la función renal causan una disminución de un 30-40% de la proteinuria independientemente del descenso de la PAS, la HbA1c y el peso. Por otro lado, la vía no clásica del SRAA puede influir en la protección renal a través de la enzima de conversión de la angiotensina, que degrada la angiotensina II a angiotensina 1/7 con efectos vasodilatadores, antiinflamatorios y antiproliferativos. El uso de iSGLT2 en pacientes con DM2 tratados con inhibidores del SRAA puede conferir beneficios en el tratamiento de la enfermedad renal diabética a través de la activación de la vía del SRAA no clásica.

Los efectos en el perfil lipídico se apreciaron pequeños cambios, uno de ellos fue que con dapagliflozina asociada a metformina se incrementó el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL) (del 1,8 al 4,4% respecto al basal), con reducción de los triglicéridos (del 2,4 al 6,2% respecto al basal), comparado con placebo a los 6 meses de tratamiento. Con canagliflozina, se han comunicado incrementos tanto del HDL (7,6%) como del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL). En estudios de 2 años de duración con dapagliflozina, empagliflozina y canagliflozina, los aumentos del LDL fueron de 5, 6 y 3 mg/dl y los del HDL, de 1, 3,5 y 0,6 mg/dl respectivamente, con un descenso medio de los triglicéridos de 9-10 mg/dl (Dalama, Mesa, 2016).

Los efectos en el ácido úrico además de disminuir la glucemia, se ha documentado una reducción de la concentración de ácido úrico. Un análisis de datos de distintos estudios clínicos con canagliflozina mostró un descenso del 13% (0,7 mg/dl). Por otra parte, en la cohorte con hiperuricemia, la proporción de pacientes que alcanzaron concentraciones bajas de ácido úrico <6 mg/dl fue del 23,5% con canagliflozina 100 mg y del 32,4% con 300 mg en comparación con el 3,1% con placebo. En los que presentaban hiperuricemia basal hubo una incidencia similar de crisis gotosas o litiasis renal, pero sin diferencias con respecto a placebo. Datos similares se han comunicado con dapagliflozina y empagliflozina. Esta reducción de los túbulos de ácido úrico posiblemente este relacionada con GLUT9, un transportador que secreta urato pasivamente a la orina y los intercambia por glucosa. Queda por demostrar si este efecto puede traducirse en resultados beneficiosos a largo plazo, ya sea en la función renal o en las complicaciones macro vasculares.

Figura 9. Inhibidores de SGLT2



Fuente: Dalama,B., 2016

Tabla 9. Características de las glifozinas

Tabla 7. Características de las glifozinas			
<i>-SGLT2</i>	<i>Canaglifozina</i>	<i>Dapaglifozina</i>	<i>Empaglifozina</i>
Dosis recomendada	100/300 mg/d	5/10 mg/d	10/25 mg/d
Descenso de HbA1c (%)	-1,08 -0,73 + metformina	-0,52	-0,62 (10 n) -0,66 (25 n)
Pérdida de peso (kg)	-2,81	-2,10	-1,84
Descenso de PAS (mmHg)	-4,38	-3,78	-3,02
Ajuste de dosis en disfunción renal	FG=45-60 ml/min D. Máx. 100 mg/d	FG < 60 ml/min No recomendada	FG < 45 ml/min No recomendada
Ajuste de dosis en disfunción hepática	No	Sí severa D. Max = 5 mg/d	No
Modificado de ⁽¹⁵³⁾			

Fuente: SERRA,2016

EMPAREG fue el primer estudio cardiovascular que se presentó con estos fármacos y marca unos antes y después en la historia de los estudios cardiovasculares con antidiabéticos. Previo a este estudio, los diferentes fármacos se conformaban con mostrar no inferioridad contra placebo, sin embargo, EMPAREG fue el primer estudio en mostrar reducción de muerte cardiovascular, mortalidad total y de hospitalización por falla cardíaca. No hubo diferencias en las tasas de ictus ni infarto de miocardio, pero sí de muerte cardiovascular. Por lo tanto, la reducción fue a expensas de muerte súbita y/o eventos fatales. En segundo lugar, hay una reducción muy significativa en la tasa de hospitalización por falla cardíaca, y tercero, la curva de ambos eventos se empieza a separar de manera muy temprana (Chih Hao, 2017, p 8).

El cambio además en peso y sumado a presión arterial puede producir cambios en aterosclerosis, pero estas diferencias no se observarían de manera tan temprana. Un hallazgo posible sería cambios electrolíticos que podrían reducir el riesgo de muerte súbita y que sí pueden producir cambios tempranos, sin embargo, los niveles de potasio reportados fueron similares en ambos grupos, a pesar de lo cual no se puede descartar algún cambio en otro momento que no haya sido detectado.

La teoría que se postula para explicar estos hallazgos es un cambio en el sustrato energético por parte del miocardio sobre todo en el contexto de cardiopatía isquémica. Reportes iniciales mostraron que el uso crónico de inhibidores de SGLT2 incluyendo dapagliflozina producía un aumento de los niveles de glucagón, posiblemente asociado al bloqueo del SGLT-2 que se expresa en la membrana celular de la célula alfa pancreática. Este aumento de glucagón puede estimular la lipólisis en el adipocito, liberando ácidos grasos libres que sirven de sustrato para la generación de cuerpos cetónicos. Además, al mejorar el control glicémico por medio de la glucosuria, los niveles de insulina, ya sea farmacológico o endógeno, disminuyen lo que promueve también la lipólisis al perderse el efecto antilipolítico que tiene la insulina. Esta generación de cuerpos cetónicos puede llevar a la cetosis euglicémica que se ha reportado como efecto adverso de la clase terapéutica (Serra M, 2016).

El cuerpo cetónico principal es el beta hidroxibutirato, el mismo es captado y utilizado por el miocardio de una forma no dependiente de insulina. Se ha estimado que cuando el miocardio utiliza este sustrato energético, su eficiencia aumenta 24%, disminuyendo así el consumo de oxígeno en estados de ayuno. En los estados postprandiales, tanto en el diabético como en el paciente con cardiopatía isquémica sin diabetes, la captación de glucosa es menor por la resistencia a la insulina. Si el corazón recurre al uso de ácidos grasos libres como energía (que sería la otra alternativa), el consumo de oxígeno puede aumentar hasta en un 8%. Por lo tanto, el uso de cuerpos cetónicos en este contexto se convierte en una opción más eficiente para el miocardio (Chih Hao, 2017, p 8).

A esto se debe sumar también el hallazgo del aumento en el hematocrito observado en EMPAREG secundario a reducción de volemia lo que aumenta el aporte de oxígeno. Un corazón más eficiente para producir energía puede explicar la mejoría observada en la función cardíaca, por lo tanto, la reducción en hospitalización por falla cardíaca y la menor posibilidad de inducción de arritmias por isquemia y de muerte cardiovascular (Serra M, 2016).

El estudio EMPA REG-OUTCOME, diseñado para examinar los efectos a largo plazo de la empagliflozina añadida al tratamiento habitual en la morbimortalidad de 7.020 pacientes con DM2 de más de 10 años de evolución y enfermedad cardiovascular establecida, ha demostrado clara y precozmente una reducción en la mortalidad cardiovascular, no explicable exclusivamente por el descenso del 0,4% de la HbA1c y 5 mmHg de la PAS o la pérdida ponderal del 3% registradas. En los estudios clásicos de intervención en los factores de riesgo cardiovascular, fueron necesarios muchos años de seguimiento antes de que se objetivara una reducción de la mortalidad (Biomath, 2015).

La variable primaria de valoración fue un objetivo compuesto por mortalidad cardiovascular, IAM o ictus no fatales, que se redujo significativamente en un 14% del grupo de empagliflozina, con una disminución de la mortalidad cardiovascular del 38% y de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca del 35%, sin que se objetivaran diferencias en las tasas de IAM e ictus no mortales.

Entre los mecanismos del beneficio clínico observado, el que más concuerda es el efecto diurético. La rápida reducción (2-4 meses) de los eventos cardiovasculares en el grupo tratado con empagliflozina orienta hacia un origen hemodinámico. El descenso de la PAS fue altamente significativo al mes y máximo a los 4 meses (5 mmHg), al igual que la reducción del peso. Asimismo, la disminución del volumen intravascular persistió hasta el final del estudio, como indica el persistente aumento del hematocrito (4,8%). Esta asociación temporal podría explicar que en los meses iniciales se redujeran los eventos cardiovasculares en el grupo tratado con empagliflozina (Cannon, *et al.*, 2015).

La reducción en la mortalidad fue mucho más pronunciada en los diabéticos sin insuficiencia cardíaca, por lo que se han propuesto otros mecanismos independientes del efecto diurético, entre ellos la activación de la vía no clásica del SRAA por la disminución de la PAS y el volumen que, en pacientes tratados con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o los Antagonistas del receptor de la angiotensina II (el 81%), originaría la producción de angiotensina 1/7 con efectos cardioprotectores (Bommel, *et al.* 2015).

Otro factor por considerar sería que estos fármacos aumentan la concentración de glucagón, cuyos efectos inotrópicos positivos y antiarrítmicos podrían explicar, en parte, el beneficio observado en la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (Ceriello, *et al.*, 2015).

Se ha demostrado también que la empagliflozina disminuye la rigidez arterial, la pos carga cardiaca⁴³, los marcadores indirectos de la adiposidad visceral y la microalbuminuria³⁴, cuyo beneficios clínicos no son inmediatos, por lo que no parecen fundamentales en la reducción de eventos a corto plazo (Crowe, *et al.*, 2015).

Asimismo, en el estudio EMPA REG-OUTCOME se ha demostrado un efecto favorable en los eventos microvasculares incluidos en los criterios de valoración secundarios, que se redujeron significativamente en un 38% en el grupo tratado con empagliflozina. La magnitud de este descenso fue a expensas principalmente de la nefropatía, con una reducción del 39% de la incidencia o el empeoramiento de la nefropatía, del 38% de la progresión a macro albuminuria, del 44% en duplicar la creatinina sérica con descenso del filtrado glomerular a 45 ml/min/1,73 m² y de un 55% en el inicio de terapia renal sustitutiva. Al igual que en los resultados cardiovasculares, el beneficio se objetivó en los primeros 3 meses y se mantuvo hasta el final del estudio (Biomath, *et al.*, 2015).

Categorizando a los pacientes en función del filtrado glomerular, el beneficio en la hospitalización por insuficiencia cardiaca con cuerda con los datos reportados previamente, con una reducción del 41% en aquellos con filtrado glomerular < 60 ml/min y del 30% en aquellos con filtrado glomerular ≥ 60 ml/min.

Estos resultados se observaron en una población de pacientes tratados en su mayoría con inhibidores del SRAA, fármacos recomendados para la enfermedad renal diabética, lo que respalda el uso potencial de empagliflozina en combinación con esta clase terapéutica para pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica.

Una explicación parcial de los resultados de este estudio, en el que los beneficios cardiovasculares y renales se produjeron de manera precoz sin una reducción de los eventos aterotrombóticos tradicionales, desde un punto de vista metabólico, podría subyacer en la ligera, pero persistente, cetosis que los tratamientos con SGLT2 originan. El betahidroxibutirato se capta en el corazón y se oxida en lugar de los ácidos grasos y de la glucosa, lo cual genera una más eficiente fuente miocárdica de energía. Esta selección de sustrato mejoraría la eficiencia miocárdica respecto al consumo de oxígeno y puede mejorar el estado metabólico y la función de otros órganos, principalmente los riñones (Ferrabini, Mark, Mayoux, 2016).

Se trata del primer estudio que ha demostrado claramente que un HGO reduce los eventos cardiovasculares de los pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida, al igual que los eventos renales clínicamente relevantes pues muestra una progresión más lenta de la enfermedad renal y confirma también el perfil de seguridad de los SGLT2. Aunque estos resultados son alentadores y tienen implicaciones clínicas importantes, es necesario plantearse si estos beneficios son aplicables a otros perfiles de pacientes con DM2 y si representan un efecto de clase (Cannon, *et al.*2015).

El estudio cardiovascular con canagliflozina es el CANVAS que aún se encuentra en desarrollo. Sin embargo, hay un reporte de un análisis intermedio donde se reporta que no se apreció daño cardiovascular en los primeros 18 meses de tratamiento, únicamente un indicador de ictus fatal, del estudio reportado a la FDA y muestra resultados similares a lo mostrado con empagliflozina (Chih Hao, 2017, p 8).

El estudio DECLARE con dapagliflozina es un estudio de simulación a 20 años y se encuentra en marcha en estos momentos la adición del fármaco a las opciones terapéuticas disponibles resultó en una reducción relativa de la incidencia de IAM e ICTUS y la mortalidad cardiovascular (Chih Hao, 2017, p 8).

También se cuenta con un metaanálisis de los estudios fase III con dapagliflozina, mostrando resultados similares en reducción de mortalidad cardiovascular sin un efecto importante en ictus. Como se ha mencionado, se debe tener cuidado con la interpretación de los resultados basados en estudios de corto plazo (Chih Hao, 2017, p 8).

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Con base en la revisión bibliográfica de los últimos 5 años y según la evidencia de la disminución del riesgo cardiovascular con el uso de incretinas y los inhibidores del cotransporte renal de glucosa, se puede concluir lo siguiente:

En los estudios más recientes, data que el uso de la metformina a nivel mundial es el antidiabético de primera elección en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 pero la evidencia clínica señala que con el pasar del tiempo el paciente no sostiene el control glicémico y eventualmente desarrollaran hiperglicemia.

Se tendrá que combinar un segundo medicamento en el esquema de tratamiento de un paciente con DM2 antes de seguir con el siguiente paso en la escala de tratamiento, la insulinización. La literatura es clara acerca de la efectividad de las incretinas e inhibidores del cotransporte renal de glucosa por la disminución en la curva del riesgo cardiovascular vs el uso de placebos a pesar de su corta inclusión en el mercado. Aunque todavía no se llega a un consenso de cuál sería este segundo medicamento. Sin embargo, la prescripción de dichos medicamentos puede no ser factible ya que entra en juego el costo/ beneficio.

En conclusión, esta clase terapéutica (incretinas e ISGLT) muestra reducción de mortalidad cardiovascular y mortalidad total así como hospitalización por falla cardíaca. Por lo tanto, estos fármacos se pueden utilizar de manera segura en pacientes con enfermedad cardiovascular y/o insuficiencia cardíaca y más bien podrían ser de elección en esta última condición. Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología del 2016 dan una recomendación para el uso ISGLT (empagliflozina) para prevenir o retardar el inicio de falla cardíaca y prolongar la sobrevida, ya que es el fármaco que contiene mayores estudios en relación a la eficacia y seguridad.

Recomendaciones

- La actualización del conocimiento de la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 en la población médica.
- La realización de estudios experimentales (a nivel privado) en la población costarricense que padece de diabetes mellitus tipo 2, tomando en cuenta la presencia riesgo cardiovascular en dichas personas, para demostrar los beneficios del uso de incretinas e inhibidores del cotransporte renal de glucosa vs el uso de placebo.
- El cambio del esquema de tratamiento actual de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y con riesgos cardiovasculares, con la inclusión de las incretinas e inhibidores del cotransporte renal de glucosa como parte de los hipoglicemiantes de primera línea.
- El estudio de un reajuste en los fondos para la inversión en fármacos con un costo superior a los fármacos usados actualmente, pero que tienen un plus en la prevención de riesgos cardiovasculares justifica el costo/beneficio en la reestructuración del tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- La evaluación integral por médicos especialistas (endocrinólogos, cardiólogos, internistas, etc) para restablecer un consenso acerca de la implementación inmediata de incretinas e inhibidores del cotransporte renal de glucosa.
- Monitorización a corto y a largo plazo para apreciar la eficacia del uso de una nueva terapéutica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 a nivel nacional.

REFERENCIAS

- Abdul, M. y DeFronzo, R. (2014). Lowering plasma glucose concentration by inhibiting renal sodium–glucose cotransport.
- Angeli, F., Shannon, R. (2014). Incretin- based therapies: can we achieve glycemic control and cardioprotection. *Journal of Endocrinology*, 221 (1), 17- 30.
- Aschner, P. (2010). Epidemiología de la diabetes en Colombia. *Avances En Diabetología*, 26(2), 95–100.
- Aylwin, C. (2016). Nuevos fármacos en diabetes mellitus. *Rev. Med. Clin. Condes*, 27 (2), 235-256.
- Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al. (2014). Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2: 369–84.
- Ceriello A, Genovese S, Mannucci E, Gronda E. (2015). Understanding EMPA-REG OUTCOME. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 3: 929–30.
- Chih Hao Chen Ku (Mayo 2017). Actualización en antidiabéticos y riesgo de eventos cardiovasculares; Actualización médica periódica
- Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, et al. (2015). Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obesity and Metabolism*. DOI: 10.1111/dom.12572
- Dalama B, Mesa J, (2016). Nuevos hipoglucemiantes orales y riesgo cardiovascular; Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved: www.revespcardiol.org/en

- DeFronzo (2009). From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *From Journal: Diabetes*, 58 (4), 773-795.
- De Nicola,L. y Gabbai, F. y Liberti,M. y Sagliocca, A. y Conte,G. y Minutolo,L. (2014). Sodium/Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Prevention of Diabetic Nephropathy: Targeting the Renal Tubule in Diabetes.
- Ferrannini E., Mark M., Mayoux E. (2016) CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a “thrifty substrate” hypothesis. *Diabetes Care*. <https://doi.org/10.2337/dc16-0330>
- Galindo,M. y Carrillo,L. y Cortázar,F. y Aisa,A. y Rodríguez, F. y Díaz, E. (2013). 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.
- González,O.y Ampudia,J.(2013) Dapagliflozina, el primer inhibidor SGLT 2 en el tratamiento de la diabetes tipo 2.
- Guzmán,J. y Saucedo,J. y Romero.A. (2012). Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la diabetes mellitus.
- Hart, W., Collazo, M. (1998). Costos Del Diagnóstico Y Tratamiento De La Diabetes Mellitus En Diferentes Países Del Mundo. *Revista Cubana de Endocrinología*, 9 (3), 212–220.
- Hasbum, B. (2010). Diabetología. *Avances En Diabetología*, 26(2), 91–94.
- Jardiance. (2016). Informe de Posicionamiento Terapéutico de la empagliflozina
- Lazo, Y., Lores, D. (2012). Las incretinas: nueva alternativa terapéutica para el control glucometabólico de la diabetes mellitus de tipo 2. *Medisan*, 16 (3), 445-451.
- Longo, D., Kasper, D., Jameson, L., Fauci, A., Hauser, A., Loscalzo, J. (Ed. 18) (2012). Principios de medicina interna (vol. 2, pp. 2968-3002). *Endocrinología y metabolismo México: McGrawHill*.

- López, P., Velandia, C., Castillo, G., Sánchez, T., Álvarez J. (2013). Análogos de incretina e inhibidores de la DPP-4: ¿qué papel desempeñan en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares? *Revista Colombiana de cardiología*, 20 (5), 287-299.
- Mehta,R. y Valdes,P. y Juarez,S. y Yamamoto,J. (2015). Papel actual de empagliflozina en el control glucemico de pacientes con diabetes tipo 2: de la investigación preclínica a los estudios fase III.
- Ministerio de Salud. (2013). Mayo 2013. En *Memoria Institucional 2012*, II, pp. 31-50–51).
- Mediavilla,J. (2014) Aportaciones de los SGLT-2 y nuevos fármacos en investigación. Actualización del tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2.
- Mora, E. (2014). Estado actual de la diabetes mellitus en el mundo. *Acta Médica Costarricense* 56 (2), 44-46.
- Muskiet MHA, Van Raalte DH, Van Bommel E, Smits MM, Tonneijck L. (2015). Understanding EMPA-REG OUTCOME. *Lancet Diabetes Endocrinol*,3,928-929.
- Neeland IJ, McGuire DK, Chilton R, Crowe S, Lund SS, Woerle HJ, et al. (2015).Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes and Vascular Disease Research*.
<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1479164115616901>
- Nogales, P., Arrieta, F. (2010). Incretinas: nueva opción terapéutica para la diabetes mellitus tipo 2. *Jano* 1, 62-66.
- Obesity Management for the treatment of Type 2 Diabetes (2016). *Diabetes Care*, 39, 47-51.
- Pérez, G., Gonzáles, O., Cano, M. (2010). Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2): De la glucosuria renal familiar al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Revista Nefrología de La Sociedad Española de Nefrología*, 30(6), 618–625.

- Reyes, F., Pérez, M., Figueredo, E., Céspedes, Y., Ardevol, E. (2015). Las incretinas como nueva opción terapéutica en la diabetes mellitus 2. *Revista Cubana de Medicina*, 54 (2), 151-166.
Tomado de: <http://scielo.sld.cu>.
- Reyes, F., Pérez, M., Figueredo, E., Ramírez, M., Jiménez, Y. (2016). Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. *Correo científico médico de Holguín*, 20 (1), 98-121.
- Romera, I. y Ampudia, J. y Pérezc, A. y Ariño, B. y Pfarre, E. y Kisf, S. y Naderali, E. (2016). Eficacia y seguridad de empagliflozina en combinación con otros hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Serra M, (2016). Actualización de medicamentos y riesgos cardiovasculares; *Revista Uruguaya de cardiología*
- Stempa, O. (2009). Incretinas : Un nuevo paradigma en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Revista de Endocrinología Y Nutrición*, 17(2), 84–90.
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, Von Eynatten, Mattheus M. (2016) Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes, *The New England Journal of Medicine*. DOI: 10.1056/NEJMoa1515920
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. (2015).Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720