

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE MEDICINA Y CIRUGÍA

**EL EFECTO DE LOS INHIBIDORES DEL
COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 (SGLT2)
EN LA MIOCARDIOPATÍA DIABÉTICA COMO
CONSECUENCIA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2**

**MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE
LICENCIATURA EN MEDICINA Y CIRUGÍA**

**STEPHANY BARBOZA CALLEJAS
CHRISTOPHER CHINCHILLA MIRANDA**

**TUTOR:
DR. TONY RUIZ CHAVARRÍA**

SAN JOSÉ, JULIO, 2021

Contenido

Dedicatoria y agradecimientos.....	4
Dedicatoria y agradecimientos.....	5
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	6
1. Planteamiento del problema	6
2. Objetivos	12
2.1. Objetivo general.....	12
2.2. Objetivos específicos	12
3. Justificación	13
4. Antecedentes	16
4.1. Antecedentes históricos.....	16
4.2. Antecedentes Internacionales.....	21
4.3. Antecedentes nacionales	22
5. Proyecciones	26
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	27
6. Definición de Diabetes Mellitus	27
7. Historia de la Diabetes Mellitus.....	29
8. Epidemiología de la Diabetes Mellitus	32
9. Clasificación de la Diabetes Mellitus.....	34
10. Fisiopatología.....	36
11. Factores de riesgo.....	42
12. Diagnóstico.....	48
13. Complicaciones.....	51
14. Tratamiento	53
14.1. Tratamiento no farmacológico.....	54
14.2. Tratamiento farmacológico.....	55
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	62
15. Enfoque	62
16. Muestra cualitativa	62
17. Criterios de inclusión y exclusión	63
18. Fuentes de información	64
18.1. Matriz de codificación cualitativa	76

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN.....	82
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	132
19. Conclusiones	132
20. Recomendaciones	138
Referencias.....	139

Dedicatoria y agradecimientos

Quiero dedicarle este trabajo a: Allan Barboza Jiménez, Lilliam Callejas Escobar, Valery Barboza Callejas, Carlos Alberto Pinell Cárdenas y a Dios, quienes han estado apoyándome siempre. Además, quiero dedicarle también este trabajo al Dr. José Fabio Fernández Alemán, quién fue profesor de la institución y un modelo a seguir.

Además, quiero agradecerle a mi tutor Dr. Tony Ruiz Chavarría, quien nos guió en esta investigación, nos apoyó siempre y me enseñó tanto. Es un excelente doctor, profesor y persona.

Muchas gracias a mis profesores, a mis tutores y al personal hospitalario que han sido parte de mi formación académica. En especial, al Dr. Mauricio Arias Salas, quien fue uno de los mejores profesores que tuve en mi carrera y pacientemente me enseñó.

Quiero agradecerle a mi compañero de tesis Christopher Chinchilla por su esfuerzo y dedicación en esta investigación, es un gran amigo al cual aprecio mucho.

A mis amigos, quienes han estado en las buenas y las malas, quienes me han ayudado a levantarme del polvo, les agradezco de corazón. Muchas gracias a Isis Vega Vega, quien siempre ha estado conmigo apoyándome cuando más la necesito, te aprecio mucho.

Stephany Barboza Callejas

Dedicatoria y agradecimientos

Yo Christopher Chinchilla Miranda quiero dedicar esta tesis a mis padres Francisco Chinchilla y Aurora Miranda, a mi hermano Rainiero Chinchilla quienes siempre me han apoyado y han creído en mí siempre a lo largo del transcurso de esta carrera, que han sacado tiempo para ayudarme aun cuando no lo tienen por siempre les estaré agradecido.

También se la dedico a mis amigos ya que han sido ellos como una familia en la carrera y me han dado su apoyo y honesta amistad desde el momento en que los conocí.

Un agradecimiento también para mi compañera de tesis Stephany a quien considero una gran amiga y de quien siento una gran alegría de conocer, una persona por la que siento una gran admiración y cariño.

Entre otras también va dedicada a mi tutor de tesis Dr. Tony Ruiz quien ha sido una persona importante en mi formación académica tanto en las materias que imparte en la universidad como en su guía para aconsejarnos en la realización de este trabajo, así como a todos aquellos profesores que a lo largo de la carrera que me han demostrado que esta carrera es una muy especial que me depara muchas sorpresas en el futuro.

Christopher Miranda Chinchilla

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1. Planteamiento del problema

Debido a algunos estudios recientes se han creado diversos medicamentos para contrarrestar las complicaciones de enfermedades crónicas, las cuales exponen a los tejidos del cuerpo humano a sufrir alteraciones negativas en su composición, situación que provoca estados patológicos, un ejemplo de este fenómeno es la Diabetes Mellitus.

Por lo tanto, en cuanto a la definición de esta entidad la Organización Mundial de la Salud (OMS) menciona:

La diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. La insulina es una hormona que regula el azúcar en la sangre. El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia (aumento del azúcar en la sangre), que con el tiempo daña gravemente muchos órganos y sistemas, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos. (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2018).

Por lo tanto, esta patología se desencadena por una escasez de insulina en el organismo, la cual lleva a estados hiperglucémicos, en los cuales se ven involucrados varios tejidos y órganos del cuerpo humano incluyendo el corazón, órgano en el cual esta investigación se va a enfocar.

No obstante, no es indiferente al conocimiento en el área de la salud que este padecimiento es un problema de salud pública, ya que afecta a la población a nivel mundial sin importar la etnia, el nivel socioeconómico, entre otros. De acuerdo con datos de la OMS: “En 2014, el 8,5% de los adultos (18 años o mayores) tenía diabetes. En 2015 fallecieron 1,6

millones de personas como consecuencia directa de la diabetes y los niveles altos de glucemia fueron la causa de otras 2,2 millones de muertes en 2012” (OMS, 2018).

Por lo tanto, debido a la gran cantidad de casos de muerte reportados internacionalmente, por causa de la Diabetes Mellitus, se considera a esta enfermedad como una de las principales enfermedades crónicas de mayor mortalidad a nivel mundial. Además, la OMS menciona que: “Según proyecciones, la diabetes será la séptima causa de mortalidad en 2030” (OMS, 2018).

Por lo tanto, se estima que al transcurso de los años esta enfermedad afectará a más personas en el mundo, debido al nuevo perfil epidemiológico, lo que implica un desplazamiento de las patologías infecciosas, las cuales eran las primeras causas de defunción, sin embargo, estas disminuyeron, emergiendo un grupo de enfermedades las cuales en el pasado no se habían expresado, como lo son: el cáncer, la hipertensión arterial y la Diabetes Mellitus. Este fenómeno ocurre por los estilos de vida no sanos de las personas, por ejemplo: el sedentarismo, la obesidad, el estrés, consumo de alcohol y tabaco, entre otros.

Por otra parte, en Costa Rica, el panorama en relación con la enfermedad en estudio no es diferente, de acuerdo con el Ministerio de Salud de Costa Rica (2019) en el quinquenio 2014-2018 se notificaron en promedio ocho mil ochocientos cincuenta y un (8.8851) casos por año, con una tasa de ciento ochenta y un casos por cien mil habitantes. Las provincias con tasa mayor a la nacional son Puntarenas, San José y Cartago con tasas de doscientos sesenta y un, doscientos y cinco y ciento noventa y ocho casos por cien mil habitantes respectivamente. Los cantones con mayor tasa de incidencia fueron Acosta con una tasa de cuatrocientos veinticinco por cada cien mil habitantes), seguido de Palmares (tasa de cuatrocientos y cuatro) y en tercer lugar Parrita (tasa de trescientos sesenta y nueve). Los cantones con menor tasa promedio en el período fueron Alajuela, Talamanca y Atenas.

Por lo tanto, al incremento de incidencia de esta enfermedad en los costarricenses, ha despertado mayor interés en su estudio, por ello se ha indagado la posible fisiopatología, su clasificación, fármacos que favorezcan su control y las posibles consecuencias de esta patología en los organismos.

En esta última línea de investigación se ubica la presente investigación, la cual procura describir los efectos de los medicamentos que inhiben el cotransportador de sodio-glucosa tipo dos (iSGLT2) en el miocardio de pacientes de ambos sexos, diabéticos tipo dos diagnosticados con miocardiopatía, además, sin otra patología de origen cardiovascular.

La intención de este estudio es demostrar por medio del análisis de estadísticas, las ventajas del grupo de medicamentos utilizados como tratamiento de la Diabetes Mellitus en relación con los cambios patológicos de esta misma enfermedad en el tejido cardiaco. Se pretende realizar una revisión bibliográfica en donde se incluyan treinta investigaciones, sobre los diferentes efectos del uso de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo dos (iSGLT2) en los tejidos del cuerpo humano, específicamente, en el corazón.

Sin embargo, para abarcar con mayor detalle este tema se debe establecer que únicamente se tomarán en cuenta los estudios que relacionen el uso de estos fármacos con pacientes diabéticos tipo dos, por lo tanto, es importante definir este concepto. De acuerdo con la OMS: “La diabetes de tipo dos (también llamada no insulino dependiente o de inicio en la edad adulta) se debe a una utilización ineficaz de la insulina. Este tipo representa la mayoría de los casos mundiales y se debe en gran medida a un peso corporal excesivo y a la inactividad física” (OMS,2018).

Por lo tanto, la gran ocurrencia de casos de esta enfermedad se debe al grado dos, en la cual los factores de riesgos como la obesidad y el sedentarismo tienen un rol importante

en el avance de esta enfermedad. Es por ello por lo que como consecuencia de estos fenómenos diferentes órganos, como el riñón y el corazón, entre otros se ven involucrados.

En relación con las complicaciones de esta enfermedad, se encuentra la cardiomiopatía diabética, la cual se determina como la disfunción miocárdica en pacientes con Diabetes Mellitus, en ausencia de hipertensión y de enfermedades cardíacas estructurales, como valvulopatías y enfermedad arterial coronaria, y mejor aún como la enfermedad miocárdica en personas con diabetes que no puede ser atribuida al efecto individual de la enfermedad arterial coronaria, hipertensión u otra enfermedad cardíaca conocida (Manfredi, 2017).

Sin embargo, es importante establecer que este padecimiento es una afección similar en su fisiopatología a las demás enfermedades de origen cardiovascular, pero las causas son distintas. Por ende, esta patología se podría confundir con otra enfermedad, es importante investigar el antecedente de la Diabetes Mellitus antes de hacer el diagnóstico.

Por otro lado, es importante considerar que, en cuanto a la incidencia de la cardiomiopatía diabética, según la American Heart Association (2019) en su reporte de enfermedades del corazón y estadísticas en Estados Unidos de América en el 2014, la aparición de falla cardíaca en la población fue de noventa y dos casos por cada diez mil individuos los cuales eran diabéticos en comparación con una población no diabética, la cual fue de once por cada diez mil individuos. Además, en cuanto a la enfermedad isquémica del corazón la incidencia en la población diabética fue de ciento dos casos por cada diez mil individuos en comparación a la población no diabética, la cual fue de once casos por cada diez mil individuos. (p.204). En relación con la presencia de la cardiomiopatía diabética en Costa Rica se desconoce cuál es la cifra exacta de la población con esta complicación de la Diabetes Mellitus.

De igual forma, es relevante para esta investigación considerar el hecho de que actualmente, existen diferentes tratamientos para la Diabetes Mellitus, sin embargo, al ser un padecimiento tan frecuente en la población, hay variedad de estudios, con los cuales se buscan nuevas opciones terapéuticas para reducir los efectos secundarios de los fármacos ya existentes, como, por ejemplo: la glibenclamida, insulina, entre otros. El nuevo grupo de los hipoglicemiantes orales en el cual está incluido los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo dos (iSGLT2), se utiliza en diferentes situaciones, a causa de que se descubrieron varios efectos de este medicamento en distintos tejidos del cuerpo humano.

Por lo tanto, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo dos (iSGLT2) son fármacos que reducen los niveles de glucosa en plasma al inhibir la reabsorción de glucosa y sodio en los riñones, lo cual da como resultado un aumento de la excreción de glucosa en orina. Además, tiene efectos como la reducción de la hemoglobina glucosilada (HbA1c), niveles de glucosa en sangre y presión arterial, y reducciones en el peso corporal y la adiposidad. Debido a ello, se utiliza como parte del tratamiento para pérdida de peso en diferentes regiones del mundo. (Pereira y Ericksson, 2019).

Además, se ha demostrado que el uso de este medicamento modifica otros tejidos, como, por ejemplo, el miocardio. Por el incremento preocupante de la incidencia de esta complicación es que se han probado a este grupo de fármacos para observar si existe una mejoría o no de esta condición. A pesar de que es una enfermedad de aparición frecuente entre la población mundial, no existe mucha información sobre la miocardiopatía diabética, es por ello que con esta investigación se espera fomentar el estudio de este fenómeno. Muy a pesar de ser bien conocido que gran parte de la morbilidad y mortalidad de la Diabetes Mellitus se debe a las enfermedades cardiovasculares, clásicamente tan sólo ha sido

considerada como un factor de mal pronóstico por las guías de práctica clínica para el manejo de la insuficiencia cardiaca, que no han contemplado la existencia de la miocardiopatía diabética como una entidad etiológica específica. (Ramírez, Durán y Márquez, 2018).

En consecuencia, se ha demostrado que esta complicación está asociada al aumento de la mortalidad, sin embargo, no se ha incluido en grandes estudios como una causa determinada.

Por lo tanto, se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál o cuáles son los efectos de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo dos (iSGLT2) en los pacientes de ambos sexos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo dos y que desarrollaran como consecuencia cardiomiopatía diabética?

2. Objetivos

Para lograr la respuesta a la pregunta se plantean los siguientes objetivos:

2.1.Objetivo general

Describir el efecto o los efectos de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo dos (iSGLT2) en pacientes adultos de ambos sexos en relación con la miocardiopatía diabética como consecuencia de la Diabetes Mellitus tipo dos en América y Europa, en un periodo de años correspondientes entre 2015 al 2020.

Asimismo, para lograr con el cometido propuesto a nivel general se plantean:

2.2.Objetivos específicos

- A. Describir la fisiopatología de la miocardiopatía diabética.
- B. Identificar el mecanismo de acción de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo dos (iSGLT2) en el miocardio.
- C. Determinar los efectos de las diferentes clases de nuevos hipoglucemiantes sobre la enfermedad cardiovascular en pacientes de ambos sexos que tengan diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo dos.

3. Justificación

Esta investigación es importante, ya que la Diabetes Mellitus es una enfermedad muy frecuente en la consulta externa de atención primaria, la OMS (2016) menciona: “Según las estimaciones, cuatrocientos veintidós millones de adultos en todo el mundo tienen diabetes en 2014, frente a los ciento ocho millones de 1980. La prevalencia mundial (normalizada por edades) de la diabetes casi se ha duplicado desde ese año, pues ha pasado del 4,7% al 8,5% en la población adulta” (p.2).

Por lo cual, debido al incremento alarmante de esta patología ha despertado interés de los expertos en profundizar cada día este tema con la misión de comprender con mayor detalle este fenómeno. Es por esto, que la utilidad de este estudio es brindar más información sobre la complicación que ha mostrado una considerable mortalidad en los pacientes diabéticos, ya que la enfermedad cardiovascular representa más de la mitad de la mortalidad visto en la población diabética, esta enfermedad equivale a un riesgo de aproximadamente el triple de infarto de miocardio en comparación con la población general. (Vinces-Chong, Villamarin-Vaca, Tapia-Mieles, Gorozabel-Alarcón, Delgado-Gorozabel y Vincés-Zambrano, 2019). Es necesario examinar cuáles serían las posibles causas de la cardiomiopatía diabética, siendo más importante posibles terapias farmacológicas que podrían prevenir o detener este proceso patológico.

En cuanto a la importancia de este estudio para la comunidad médica, se pretende describir a la enfermedad cardíaca resultado de la Diabetes Mellitus como una entidad patológica propia, ya que ha sido subestimada por la mayoría de los científicos.

Además, demostrar los posibles efectos en el tejido cardíaco de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo dos (iSGLT2) como respuesta del tratamiento de control glucémico de los pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo dos, los cuales

son los que obtienen más ventajas con esta investigación, debido a que este grupo de medicamentos podrían evitar los cambios en las células especializadas cardíacas.

Esta investigación pretende buscar una alternativa terapéutica que brinde mayores beneficios a este grupo de pacientes en comparación con los medicamentos que se utilizan tradicionalmente. También, con esta información se intenta disminuir las hospitalizaciones o evitar la saturación de las consultas externas de las diferentes especialidades.

Por otro lado, con este estudio se intentará llenar los vacíos del conocimiento de este tema, ya que como se mencionó anteriormente, la cardiomiopatía diabética no se ha estudiado como una enfermedad determinada. Por lo cual, se prevé que con la información recopilada se puede apoyar la teoría que la secuela cardíaca de esta patología no es solo un marcador de mal pronóstico. Adicionalmente, se abordará estos nuevos fármacos, los cuales han mostrado ciertos efectos que podrían favorecer a detener el impacto perjudicial de la fisiopatología de la Diabetes Mellitus, como, por ejemplo: la patología cardiovascular y la enfermedad renal, entre otros.

En cuanto a estos nuevos medicamentos hipoglucemiantes, se ha descubierto que tienen mecanismos desconocidos para reducir el riesgo cardiovascular, se ha observado diferentes beneficios, por ejemplo, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo dos reducen la hiperglucemia, diuresis osmótica, la presión sanguínea y pérdida de peso. (Pereira y Ericksson, 2019).

Es por estos hallazgos beneficiosos para la salud en general del paciente que estos fármacos se han sometido a diferentes investigaciones para encontrar otras ventajas del uso de ellos.

Por lo tanto, al final de este estudio se espera poder conocer cuáles son los resultados del uso de este medicamento en el miocardio con mayor medida para poder evaluar, con base

a la revisión bibliográfica de diferentes estudios, que tan conveniente es usar esta terapia en dichos pacientes.

Además, se espera que gracias a esta investigación despierte el interés de los científicos tanto nacionales como internacionales en indagar más sobre este fenómeno. Por otro lado, con los resultados de esta tesis se espera contribuir con la definición del concepto de la miocardiopatía como enfermedad y establecer a los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo dos como un fármaco con poder positivo en el miocardio y con característica reductora del riesgo cardiovascular que genera la Diabetes Mellitus en dicho órgano, ya que cada día se publican nuevos estudios donde exaltan a estos fármacos como tratamiento novedoso.

En relación con los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo dos como tratamiento vanguardista en el tema de la cardiomiopatía diabética, se menciona: “Dentro del grupo de drogas de más reciente aprobación se encuentran los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo dos (iSGLT2). El mecanismo de acción de estos fármacos es muy innovador y se basa en la reducción de la reabsorción de glucosa a nivel renal, con el consecuente aumento de su excreción urinaria.” (Gabbai y Romero,2018).

Por lo tanto, hay que estudiar con mayor detenimiento a este grupo de medicamentos y sus efectos en el organismo humano, ya que con las propiedades mencionadas se ha observado ser una herramienta ventajosa.

Finalmente, este es un tema de interés para todo el personal de salud, en especial a los médicos, el retrasar o impedir la patología cardíaca de los pacientes diabéticos es fundamental, un buen control glucémico en la consulta externa podría salvar la vida de cientos de personas, es por ello, que es necesario que el terapeuta sea capaz de elegir la mejor

opción para evitar complicaciones de esta índole. Además, la educación al paciente sigue siendo una parte significativa para llevar un adecuado control de su patología crónica.

4. Antecedentes

4.1. Antecedentes históricos

En relación con los estudios anteriores sobre la Diabetes Mellitus y su vínculo con la enfermedad cardiovascular se menciona la investigación de Doyle, Heslin, Hilleboe, Formel y Korns (1957), la cual se llama “Un estudio prospectivo de la enfermedad cardiovascular degenerativa en Albany: Reporte de 3 años de experiencia-I. Enfermedad cardíaca isquémica”, en donde el objetivo principal era detectar las manifestaciones más tempranas de la enfermedad cardiovascular degenerativa en una población susceptible específica. El estudio solicitó una participación voluntaria de mil novecientos trece (1913) empleados masculinos del servicio civil del estado de Nueva York, sus edades entre los treinta nueve a los cincuenta y cinco años, además, residían en el área de Albany.

En cuanto a la metodología, se realizó una primera examinación de una historia médica obtenida basada en una exhaustiva entrevista con el médico, además, un examen físico completo. Se realizaron pruebas de laboratorio en donde se incluyeron las medidas de la concentración de hemoglobina y el nivel de colesterol total sérico, un urianálisis, una radiografía de catorce por diecisiete pulgadas del corazón y los pulmones en proyección lateral y posteroanterior durante la sístole cardíaca, mediciones de pliegues de la piel en sitios estandarizados, un electrocardiograma de doce derivaciones y un balistocardiograma de alta frecuencia. A menos que sea imposible físicamente o contraindicado por historia fuertemente sugestiva de enfermedad cardíaca isquémica, todos los participantes se sometieron a una

prueba de estrés, después los que fueron seleccionados por electrocardiograma y el balistocardiograma repitieron la prueba de estrés.

El diagnóstico de una enfermedad cardiaca isquémica fue basado en: historia inequívoca, preferiblemente sustentada por expediente médico y electrocardiogramas de un infarto miocárdico agudo o raramente estigmas electrocardiográficas de un infarto miocárdico que sano sin una historia apropiada; Angina clásica de Heberden y una respuesta electrocardiográfica anormal al ejercicio.

En cuanto a los resultados más relevantes de este estudio, de la primera revisión, setenta individuos fueron encontrados con enfermedad cardiaca isquémica. treinta y siete sobrevivieron a un infarto miocárdico agudo, dieciocho tuvieron angina pectoris y quince mostraron solo una respuesta anormal electrocardiográfica al ejercicio. En treinta y un meses de haber iniciado el programa para completar la segunda ronda de exámenes, dieciocho muertes ocurrieron, cuarenta nuevos casos de enfermedad cardiaca isquémica fueron diagnosticados en este periodo. Sin embargo, en las muertes durante estos meses, los certificados de defunción mostraban esclerosis coronaria, ruptura de la aorta abdominal, falla cardiaca, varios tipos de carcinomas y Diabetes Mellitus.

Por otro lado, en relación con las conclusiones más importantes, de un grupo de mil novecientos trece trabajadores de oficina (hombres) entre treinta y nueve y cincuenta y cinco años fueron cuidadosamente estudiados en un periodo de tres años y medio. Setenta casos de enfermedad isquémica fueron encontrados en la primera intervención. Cuarenta nuevos casos de enfermedad isquémica se descubrieron en las segundas dos revisiones. Una historia médica cuidadosamente evaluada sigue siendo el mejor método diagnóstico. El electrocardiograma provee evidencia confirmatoria de valor. Sin embargo, con esta investigación se mostró los potenciales como las limitaciones de una aplicación intensiva de

los métodos diagnósticos para la enfermedad cardiaca isquémica en una población susceptible.

No obstante, Bassett, Rosenblatt, Moellering y Hartwell (1963) publicaron un estudio el cual se llama “Enfermedad cardiovascular, Diabetes Mellitus, y evaluación antropométrica de hombres polinesios en la isla de Niihau-1963”, en el cual mencionaba una comparación del rango de mortalidad de la enfermedad cardiaca aterosclerótica, en donde se descubrió que las cifras son tres veces más altas en hombres de hawaianos que en japoneses viviendo en Hawaii. Para evaluar las razones de esta diferencia, el estudio cardiovascular en esta área inició en 1962 como un estudio retrospectivo de casos de enfermedad cardiaca coronaria en hombres hawaianos y japoneses y controles. Esta investigación empezó en octubre de 1963, con treinta hombres haitianos viviendo en una isla aislada de Niihau.

El objetivo de este estudio fue definir parámetros cardiovasculares, metabólicos y relacionados en un grupo relativamente “puro” de hawaianos, para usarlo como base de una comparación con medidas similares para ser usado en el estudio cardiovascular Hawaii principal. Los hallazgos del estudio de Niihau también fueron comparados con estudios similares de hombres polinesios que vivían en otro lugar en el pacífico.

Además, su metodología se basó en reunir a treinta voluntarios hombres procedentes de Niihau, entre la edad de 22 a 64 años representando aproximadamente 56% de los hombres disponibles entre ese rango de edad que vivían en Niihau, fueron examinados por un grupo de cinco médicos. En cuanto a la información que recolectaron se encontró una breve historia clínica y examen físico, la longitud (sin zapatos) y el peso (ropa ligera), presión arterial, medidas antropométricas, electrocardiogramas, colesterol sérico, triglicéridos, ácido úrico, valores de hematocrito y la viscosidad.

Adicionalmente, una historia de dieta de tres días fue dada por veintiséis de los sujetos, recolectando cada tipo de alimento que ingerían. Esta información fue transformada en tarjetas perforadas y fueron analizadas de acuerdo con un programa preparado por el Programa de control de la enfermedad cardíaca por parte del servicio de salud pública de los Estados Unidos de América y fue revisado para análisis en la computadora IBM 7040 de la Universidad de Hawaii. En una encuesta anterior que se realizó en 1961, se habían obtenido algunas de las medidas anteriores (más azúcar en sangre en ayunas) en algunos de los mismos sujetos. Estos datos también se tabularon y evaluaron, además se utilizaron para confirmar la presencia de diabetes.

Sin embargo, los resultados más importantes de esta investigación revelaron que siete sujetos tenían historia de Diabetes Mellitus. Uno de ellos tenía historia de enfermedad cardíaca coronaria con angina y dos tuvieron historia de hipertensión. El hallazgo de al menos ocho diabéticos entre los aproximadamente sesenta hombres adultos en Niihau indica una prevalencia de diabetes de al menos doce por ciento.

En conclusión, en octubre de 1963 se realizó un estudio de treinta varones polinesios adultos que vivían en la isla hawaiana aislada de Niihau. Estos polinesios relativamente puros tenían sobrepeso, una alta prevalencia de diabetes y eran hipertensos. Los valores del hematocrito y la viscosidad de la sangre fueron normales. Aunque los hawaianos generalmente tienen una alta tasa de mortalidad por enfermedad coronaria, el nivel de colesterol sérico promedio para este grupo fue de treinta a cuarenta miligramos más bajo que la mayoría de las poblaciones que tienen una alta prevalencia de enfermedad coronaria.

En otro estudio realizado por Kannel y McGee (1979) el cual se llama: “Diabetes y factores de riesgo cardiovascular: el estudio Framingham”, el impacto de la enfermedad cardiovascular fue comparado entre no diabéticos y diabéticos en la cohorte Framingham.

En cuanto a los métodos de este estudio, tuvo una operación continua por veinticinco años, siguió una cohorte de cinco mil doscientos nueve (5209) hombres y mujeres, entre las edades de treinta a sesenta y dos años, se realizó una examinación inicial bienal para aprender en cuales áreas aquellos que desarrollaban enfermedad cardiovascular difieren de aquellos que se mantenían libres de esta. En cada revisión, a cada participante se le realizó un examen cardiovascular completo y estandarizado que también obtuvo información sobre sus características físicas, hábitos de vida, química sanguínea y otras características sospechosas que podrían contribuir a la ocurrencia de la enfermedad cardiovascular. Esto se complementa con información sobre enfermedad cardiovascular y muerte por vigilancia diaria de los ingresos hospitalarios al único hospital de la ciudad, atendiendo informes y examinadores médicos, información del cónyuge y otras fuentes extra clínicas. Los puntos finales clínicos cardiovasculares se establecieron a partir de exámenes clínicos cada dos años confirmados por dos médicos, un panel de revisión de protocolos hospitalarios y certificados de defunción, hallazgos del electrocardiograma y enzimas cardiacas. Además, para hacer diagnóstico de Diabetes Mellitus, si una persona estaba bajo tratamiento para la diabetes o si tenía elevadas determinaciones causales de glucosa en sangre en dos exámenes sucesivos.

En cuanto a los resultados de esta investigación, durante veinte años, la prevalencia de diabetes en ambos sexos incrementó con la edad. Hay una mayor prevalencia de diabetes en hombres en los grupos más jóvenes, pero la diferencia en prevalencia entre los sexos disminuye en los grupos de edad más viejos. Para todos los grupos y en ambos grupos la incidencia de la enfermedad cardiovascular fue más alta entre diabéticos y no diabéticos. En general, la incidencia de enfermedad cardiovascular entre los hombres diabéticos fue fuertemente el doble que los hombres no diabéticos. Entre las mujeres diabéticas, la incidencia de la enfermedad cardiovascular fue casi tres veces en comparación con las

mujeres no diabéticas. La proporción del riesgo parece disminuir con la edad avanzada, sin embargo, la edad no es estadísticamente significativa.

La conclusión más importante de este estudio fue que los diabéticos tienen un riesgo incrementado de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Además, ellos particularmente tienen riesgo elevado de desarrollar falla cardíaca congestiva.

4.2. Antecedentes Internacionales

A nivel internacional existe una amplia variedad de estudios sobre este tema. En diferentes países del mundo hay varios investigadores que se esfuerzan a diario por buscar nueva información sobre este complejo padecimiento, ya sea su fisiopatología, tratamientos, complicaciones, entre otras.

En cuanto a las complicaciones de la Diabetes Mellitus tipo dos se mencionan varios estudios relevantes a nivel mundial publicados en revistas de renombre en donde se han realizado análisis con diferentes grupos de personas en diferentes regiones del mundo.

Entre estos estudios se menciona el EMPA-REG OUTCOME Trial (en sus siglas en inglés), el cual es una investigación muy importante relacionada al uso de estos medicamentos en la nefropatía y cardiopatía diabética, el cual fue el primer estudio en que los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo dos se relacionó con los resultados cardiovasculares y renales. Es un ensayo aleatorizado doble ciego controlado, se asignó siete mil veinte (7020) pacientes con Diabetes Mellitus tipo dos y enfermedad cardiovascular, a los cuales se les dio diez o veinticinco miligramos de empagliflozina diariamente o placebo durante un promedio de 3,1 años y un periodo de seguimiento medio. (kluger et al, 2018).

Además, en cuanto a las publicaciones realizadas a este grupo de fármacos, se menciona el CANVAS Program (programa de estudio de evaluación cardiovascular de

canagliflozina), el cual combinó las cohortes de estudio de la evaluación cardiovascular y renal de la canagliflozina en un ensayo aleatorizado doble ciego controlado, en donde a diez mil ciento cuarenta y dos (10 142) pacientes con Diabetes Mellitus tipo dos se les asignó canagliflozina diaria en dosis de cien miligramos con aumento opcional a trescientos miligramos o placebo durante un período de seguimiento medio de 2,4 años. Como resultado se demostró su utilidad en la enfermedad renal diabética. (kluger et al, 2018).

Por último, en relación con los artículos más importantes en relación a este tema se encuentra el DECLARE-TIMI 58 Trial (Efectos de la dapagliflozina sobre los eventos cardiovasculares), el cual es un ensayo control a doble ciego, en donde a diecisiete mil ciento sesenta (17 160) pacientes con Diabetes Mellitus tipo dos se les dio diez miligramos de dapagliflozina al día o placebo durante un período de seguimiento medio de 4.2 años, en el cual no importaba que tuvieran enfermedad cardiovascular. Se mostró que este medicamento se podía utilizar en diferentes cifras de tasa de filtración glomerular. (kluger et al, 2018).

4.3. Antecedentes nacionales

En cuanto a los estudios nacionales de la cardiomiopatía diabética en Costa Rica, a pesar de ser la patología de la Diabetes Mellitus muy frecuente en la población costarricense no hay investigaciones clínicas sobre este.

No obstante, en relación con esta patología y la enfermedad cardiovascular, se menciona una publicación que realizaron Vásquez-Carrillo, Castillo-Rivas, Salazar-Nassar, De la Fuente y Quirós-Meza (2015) que se llama: “Riesgo cardiovascular global en una población adulta mayor del área rural, Cantón de Garabito, Puntarenas”, en la cual su principal objetivo era determinar el riesgo cardiovascular global en las personas adultas mayores que asisten al Centro Diurno de Ancianos Josefina Ugalde, de Quebrada Ganado,

Puntarenas. En relación con el método, es un estudio tipo analítico y prospectivo, de una población adulta mayor que asiste al centro diurno. Entre agosto de 2012 y febrero de 2014, se recolectaron los datos demográficos, clínicos, biológicos y de gabinete. Se aplicó la escala Framingham. Se estudió sesenta y una personas, con edad promedio de setenta y cinco años, sin diferencia estadística por sexo. El estudio arrojó que la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular fue hipertensión arterial, obesidad abdominal, colesterol de baja densidad elevada, colesterol de alta densidad bajo, Diabetes Mellitus, tabaquismo y antecedentes cardiovasculares. En los controles a los doce y dieciocho meses, solamente demostraron una reducción significativa en los niveles de colesterol de baja densidad elevada y en el perímetro abdominal. Los otros parámetros no se modificaron. A los dieciocho meses el riesgo cardiovascular global fue del catorce por ciento, distribuido de la siguiente manera: el 21,4% presentó riesgo cardiovascular bajo; el 47,6% riesgo cardiovascular moderado y el 31% riesgo cardiovascular alto (p.117).

En conclusión, los factores de riesgo cardiovascular clásicos de enfermedad aterosclerótica son tratados de forma subóptima en la población estudiada, lo que asocia a un riesgo cardiovascular elevado.

En cuanto a tesis realizadas en la Universidad Internacional de las Américas de Costa Rica, no se encontraron sobre trabajos de graduación que indaguen sobre esta secuela de la Diabetes Mellitus tipo dos.

En relación con las investigaciones sobre inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo dos en territorio nacional, Jiménez-Montero, Mora-Aguilar y Chen-Ku (2018) publicaron un estudio el cual se llama: “Cetoacidosis diabética en un paciente con Diabetes Mellitus tipo uno tratado con insulina baja en combinación con Empagliflozina”, el cual abarca sobre el uso de este fármaco en el tratamiento conjunto con dosis bajas de insulina en

un paciente con cuadro clínico de cetoacidosis diabética como resultado de la diabetes tipo uno. El método de la investigación fue describir la presentación clínica, información de laboratorios y el manejo de un paciente diabético con cetoacidosis diabética. Los resultados de este estudio mostraron que un paciente masculino diabético de cincuenta años que presentaba pérdida de peso, fatiga, náuseas, vómitos recurrentes, dolor muscular y dificultad respiratoria dos semanas después del inicio de empagliflozina y reducción de la dosis de insulina. En la admisión al servicio de emergencias, la concentración de glucosa fue de quinientos cuarenta y un miligramos por decilitro, el ph 7.087, bicarbonato 4,5 milimoles por litro, nitrógeno ureico en sangre cincuenta miligramos por decilitro, creatinina 2.0 miligramos por decilitro y beta hidroxibutirato 4.1 milimoles por litro. La osmolaridad fue de trescientos diecinueve miliosmoles por litro y la union gap fue de 25,6 miliequivalentes con soluciones electrolíticas balanceadas y una infusión continua de insulina con resolución de lesión aguda renal y acidosis metabólica. La conclusión de este análisis indica que el cual fue erróneamente diagnosticado con Diabetes Mellitus tipo dos, la reducción de la dosis de insulina provocó cetoacidosis diabética. Si se seleccionan los inhibidores del cotransportador dos de sodio y glucosa en los diabéticos, los médicos deben garantizar un suministro adecuado de insulina, así como un control estricto de la glucosa en sangre y las cetonas en la orina.

Sin embargo, no hay investigaciones de campo sobre este grupo de medicamentos en los pacientes diabéticos tipo dos.

De esta manera, desde la primera vez que se nombró a esta enfermedad y hoy siguen publicando estudios para conocer a detalle más información de esta patología con el fin de brindar mejores opciones terapéuticas a los pacientes que tengan este diagnóstico, ya que

como se demostró antes, se desconocía que provocaba las alteraciones metabólicas que actualmente se le acreditan a la Diabetes Mellitus.

5. Proyecciones

- A. Poder desarrollar de manera simple y entendible el efecto o los efectos de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo dos (iSGLT2) en la miocardiopatía diabética como consecuencia de la Diabetes Mellitus tipo dos, esto con el fin de comprender mejor esta enfermedad.
- B. Lograr describir de manera detallada y concisa la fisiopatología de la miocardiopatía diabética para tener una imagen clara de su funcionamiento en los pacientes diabéticos, además de ser de utilidad para identificar a la misma.
- C. Identificar el mecanismo de acción de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo dos (iSGLT2) en el miocardio, con lo cual se podrá comprender sus beneficios sobre los pacientes con miocardiopatía diabética, además de tener en cuenta posibles efectos negativos que hay que tener presente a la hora de usar estos fármacos.
- D. Es importante comparar los efectos de las diferentes clases de nuevos hipoglucemiantes sobre la falla cardiaca en pacientes de ambos sexos que tengan diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo dos para tener una visión más amplia en cuanto a la utilidad de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo dos (iSGLT2).
- E. Generar una nueva visión sobre la cardiomiopatía diabética, ya que se ha considerado un factor de mal pronóstico y no una patología como tal.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

En el campo de la investigación en el área de las ciencias de la salud ha existido un trabajo en conjunto con varias ramas de esta. Específicamente en el ámbito de la medicina humana, las diferentes especialidades médicas se han unido para estudiar un fenómeno en común, donde se comparten los mismos intereses, por ejemplo, la cardiología y la endocrinología, en las cuales este estudio se enfoca.

Por lo tanto, la cardiología se define como la rama de la medicina que se especializa en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades del corazón, los vasos sanguíneos y el sistema circulatorio (Instituto Nacional de Cáncer [NIH], 2020). Asimismo, la endocrinología es la rama de la medicina que se especializa en el diagnóstico y tratamiento de trastornos del sistema endocrino, que incluye las glándulas y órganos que elaboran hormonas (NIH, 2020). Estas dos ramas, aunque investigan diferentes vísceras del cuerpo humano convergen en varias patologías que afectan a ambos órganos, como la Diabetes Mellitus.

6. Definición de Diabetes Mellitus

En cuanto al concepto de esta enfermedad, se define como un síndrome heterogéneo de etiología múltiple, que se caracteriza por hiperglucemia crónica, con alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas producidas por defectos en la secreción, acción de la insulina o en ambas (Viteri-Jaramillo, Urgiles-Carrión, Cherrez-Sánchez y Manzaba-Mendoza, 2019). Por lo cual, esta patología posee diferentes causas, en donde estos distintos procesos coinciden en un estado anormal del aumento de glucosa, la cual ocasiona daños en diferentes tejidos del organismo.

Es importante para entender esta patología describir la regulación de la homeostasis de la glucosa, ya que este proceso refleja el equilibrio entre el consumo de energía proveniente de los alimentos ingeridos, la producción hepática de glucosa (gluconeogénesis) y la captación y utilización de glucosa por los tejidos periféricos. La insulina es el regulador más importante de este equilibrio metabólico, pero los impulsos neurales, las señales metabólicas y otras hormonas (por ejemplo, el glucagón) participan en el control integrado del suministro y utilización de la glucosa. Los órganos que regulan la glucosa y los lípidos se comunican por mecanismos neurales y humorales con la grasa y músculo que producen adipocinas, miocinas y metabolitos que influyen en la función hepática. El glucagón es secretado por las células alfa del páncreas en condiciones normales sólo cuando las concentraciones de glucosa en sangre o de insulina son bajas o durante el ejercicio, se incrementa en la Diabetes Mellitus y estimula la glucogenólisis y gluconeogénesis por el hígado y, en menor grado, por la médula renal. Después de comer, la carga de glucosa induce un aumento de la insulina y descenso del glucagón, lo que revierte estos procesos. La insulina, una hormona anabólica, estimula el almacenamiento de carbohidrato y grasa, así como la síntesis de proteínas. La mayor parte de la glucosa posprandial se usa en el músculo esquelético, un efecto de captación de glucosa estimulado por la insulina. Otros tejidos, en particular el cerebro, usan la glucosa de manera independiente de la insulina. Los factores secretados por los miocitos esqueléticos (irisina), adipocitos (leptina, resistina, adiponectina, etc.) y el hueso también influyen en la homeostasis de la glucosa (Jameson et al, 2018).

Como se indicó anteriormente la insulina desempeña una función fundamental en la regulación de la glucosa en sangre, esta se produce en las células beta de los islotes de Langerhans en el páncreas en respuesta a hiperglucemia. Las células beta de los islotes son libremente permeables a la glucosa mediante el glucotransportador dos (GLT 2), y la glucosa

es fosforilada por la glucocinasa. En consecuencia, el aumento de la glucosa en la sangre incrementa el flujo metabólico por glucólisis, el ciclo del ácido cítrico, y la generación de trifosfato de adenosina (ATP). El aumento de ATP inhibe los canales de potasio sensibles a ATP, lo que causa despolarización de la membrana celular; ello incrementa el flujo de entrada de calcio por medio de canales del calcio sensibles a voltaje, lo que estimula la exocitosis de insulina. De esta manera, la concentración de insulina en sangre corre a la par con la de la glucosa sanguínea. La insulina produce decremento inmediato de la glucosa en sangre al incrementar el transporte de glucosa hacia el tejido adiposo y el músculo por medio de reclutamiento de transportadores de glucosa cuatro (GLUT 4) desde el interior de la célula hacia la membrana plasmática. Si bien no afecta la captación de glucosa hacia el hígado de modo directo, la insulina aumenta la captación a largo plazo como resultado de sus acciones sobre las enzimas que controlan la glucólisis, la glucogénesis y la gluconeogénesis (Rodwell et al, 2015).

Por lo tanto, debido a estos mecanismos fisiológicos donde la insulina y otros componentes metabólicos intervienen en el ajuste de glucosa en sangre se puede observar que alteraciones en este sistema contrarregulador podría desencadenar alteraciones anormales como la Diabetes Mellitus.

7. Historia de la Diabetes Mellitus

En cuanto a la historia de la Diabetes Mellitus en la población humana, la primera vez que fue nombrada esta enfermedad fue en el manuscrito descubierto por Ebers en Egipto, en el siglo XV AC, en el cual, se describen síntomas que parecen corresponder a la diabetes (Sánchez-Rivero, 2007).

De esta manera, aunque en esta época se desconocía la patología como tal, se hizo anotaciones de sus síntomas más característicos, los cuales en la actualidad se le otorgaron como parte de su presentación clínica a esta entidad.

Sin embargo, el autor que describió más detalladamente algunas de las manifestaciones iniciales de su sintomatología fue Paracelso (1491-1541), el cual escribió que la orina de los pacientes diabéticos contenía una sustancia anormal que quedaba como residuo de color blanco al evaporar la orina, creyendo que se trataba de sal, atribuyendo la diabetes a una deposición de ésta sobre los riñones causando la poliuria y la sed de estos enfermos (Sánchez-Rivero, 2007).

Por lo tanto, desde la primera descripción de esta enfermedad fue motivo de interés en su estudio, como consecuencia, la figura más sobresaliente de la medicina clínica del siglo XVII Tomas Syderham (1624-1689) especuló que la diabetes era una enfermedad sistémica de la sangre que aparecía por una digestión defectuosa que hacía que parte del alimento tuviera que ser excretado en la orina (Sánchez-Rivero, G. 2007).

No obstante, fue John Rollo quien publicó sus observaciones sobre dos casos de pacientes diabéticos describiendo muchos de los síntomas y olor a acetona (que confundió con olor a manzana), proponiendo una dieta pobre en hidratos de carbono y rica en carne, con complementos a base de antimonio, opio y digital. Con esta dieta anoréctica, Rollo observó que se reducía el azúcar en la sangre y consiguió una mejora de la sintomatología en algunos casos. Fue el primero en acuñar el término de diabetes mellitus para diferenciar la enfermedad de otras formas de poliuria (Sánchez-Rivero, G. 2007).

En relación con las complicaciones de este padecimiento, se realizaron más descubrimientos relacionados con la diabetes en la mitad del siglo XIX. William Prout (1785-1859), asoció el coma a la diabetes; el oftalmólogo americano H.D. Noyes, observó que los

diabéticos padecían de una forma de retinitis y Kussmaul (1822-1902), descubrió la cetoacidosis (Sánchez-Rivero, G. 2007). Estos hallazgos son muy importantes, ya que en la actualidad estas complicaciones son frecuentes en pacientes con un pobre control de su patología.

Por otra parte, en cuanto a otra complicación de suma importancia, especialmente para esta investigación, es la cardiomiopatía diabética. El concepto de disfunción miocárdica directamente producida por la diabetes mellitus fue sugerido por Lundbaek en 1969, tras observar durante años que hasta dos tercios de los ancianos con diabetes mellitus la presentaban. No obstante, fue hasta 1974 cuando Rubler describió un nuevo tipo de cardiomiopatía asociada a la diabetes mellitus, a partir de las necropsias de cuatro pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca congestiva y arterias coronarias sanas (Ramírez, Durán y Márquez, 2018).

De este modo, el término es relativamente nuevo, por lo cual es causa del interés de muchos científicos, los cuales tratan de encontrar mecanismos para detener este proceso en este grupo de pacientes. Por lo tanto, surgieron estudios en donde diferentes fármacos plantean soluciones para prevenir o ayudar a que el miocardio trate de volver a su estado no patológico. Sin embargo, aún no existe el medicamento que logre cumplir en su totalidad las expectativas que se desean en esta enfermedad. Pese a que, el descubrimiento de los nuevos hipoglucemiantes amplía el panorama. En definitiva, el novedoso grupo de medicamentos promete cambiar el tratamiento tradicional y otorgar resultados beneficiosos en estos pacientes.

8. Epidemiología de la Diabetes Mellitus

A nivel mundial, como se ha descrito anteriormente, la prevalencia de esta enfermedad se estima que oscila entre el dos y el seis por ciento de la población. Las tasas de diabetes tipo dos han aumentado en paralelo con la obesidad, para el año 2025 se calculan unos trescientos ochenta millones de diabéticos, lo cual constituye la mayor epidemia de una enfermedad en la historia del ser humano (Hechavarría-Naranjo et al, 2019). Es preocupante el incremento de casos de esta enfermedad, ya que a pesar de no ser una entidad patológica contagiosa las cuales han sido la causa de pandemias en el pasado, la han categorizado como una patología que se ha expandido alarmantemente a varias regiones del mundo. Además, se puede observar la posible relación de la obesidad como factor de riesgo, los cuales se detallarán más adelante.

No obstante, en cuanto al perfil epidemiológico de esta patología en Latinoamérica se halla un rasgo particular en el aumento de la prevalencia de la Diabetes Mellitus, el cual está relacionado con cambios en la composición de la dieta de los individuos (caracterizada por su alto contenido de energía, grasa saturada, grasa total y azúcares), que junto con la disminución de la actividad física han influido en las actuales tasas de sobrepeso y obesidad. Según la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura, la prevalencia mundial de obesidad en los adultos mayores de veinte años es del veintitrés por ciento, valor que es superado por México (33%), Chile y Argentina (29%), mientras que Colombia se sitúa por debajo de este promedio (18%).

En América Latina, la transición alimentaria y nutricional se ha dado de manera acelerada, en entornos de desarrollo económico precarios, aunque con diferentes repercusiones según los territorios. Aspectos como la urbanización, la modernización y la incorporación de las mujeres a las actividades laborales remuneradas han modificado los

hábitos dietarios de los latinos, quienes disponen de una amplia variedad de productos procesados y la gran mayoría de ellos a precios accesibles, lo que ha permitido que todos los segmentos de la población puedan adquirirlos, independientemente del nivel socioeconómico al que pertenezcan (Irigoyen-Coria, Ayala-Cortés, Ramírez-de la Roche y Calzada-Hernández, 2017).

Por lo tanto, el aumento paralelo de casos de Diabetes Mellitus y obesidad en esta población es debido a estilos de vida no saludables, ya que con el avance de los años se han optado por dietas altas en calorías, sedentarismo, entre otros. Diferentes situaciones provocan que estos fenómenos ocurran, ya sea por mayor facilidad o por desconocimiento sobre el impacto que esto conlleva a la salud, entre otras razones.

En Costa Rica, el comportamiento de la Diabetes tipo uno y dos ha ido en aumento, de manera general se encontró una diferencia de seis puntos entre la tasa general de Diabetes pasando de 14,21 en el año 2012, a 20,34 por cada cien mil habitantes en el 2015. Además, existe una variación significativa respecto al sexo. Los hombres presentan una tasa menor que las mujeres, con una relación de un hombre por cada tres mujeres con diagnóstico de esta enfermedad (Cubrero-Alpízar y Rojas-Valenciano, 2017). De esta manera, el incremento de esta patología en el territorio nacional se ha observado con el transcurso del tiempo. También, se identificó un mayor número de mujeres en comparación a los hombres.

Sin embargo, este país cuenta con una población de poco más de cuatro millones de habitantes que enfrenta esta epidemia, con un comportamiento creciente en la incidencia, prevalencia y mortalidad asociada a la Diabetes Mellitus presentando cifras similares a los países desarrollados. La obesidad, la mala nutrición, el sedentarismo en fin los cambios en los estilos de vida son parte de los factores que están propiciando el comportamiento de esta enfermedad (Cubrero-Alpízar y Rojas-Valenciano, 2017). A pesar de ser un país pequeño en

vías de desarrollo registra números parecidos a países de primer mundo, lo cual es preocupante ya que como se indicó anteriormente los factores de riesgo como la obesidad y sedentarismo parecen tener un rol importante en esta patología, además, recalca que la situación socioeconómica no tiene un papel claro en esta enfermedad.

9. Clasificación de la Diabetes Mellitus

Existen varias clasificaciones de este padecimiento, la asociación americana de la Diabetes (American Diabetes Association, ADA por sus siglas en inglés) menciona que se organizan en las siguientes categorías: diabetes tipo uno, diabetes tipo dos, Diabetes Mellitus gestacional y tipos específicos de diabetes debido a otras causas, por enfermedades del páncreas exocrino, además, diabetes inducida por químicos o medicamentos (Asociación americana de la diabetes [ADA], 2019). No obstante, para fines de este estudio solo se describirán los dos principales tipos (uno y dos).

En relación con la Diabetes Mellitus tipo uno se describe un estado de hiperglucemia, el cual se produce como resultado de un proceso de enfermedad compleja donde factores genéticos y ambientales conducen a una respuesta autoinmune que queda por ser completamente aclarado. Durante este proceso, las células del páncreas dentro de los islotes de Langerhans se destruyen, lo que resulta en individuos con esta condición que dependen esencialmente de la administración de insulina exógena para la supervivencia (Vinces-Chong et al, 2019). Por tanto, esta variedad tendría un componente hereditario en el cual la elevación de glucosa es causada por un defecto en las células encargadas de secretar insulina.

Sin embargo, en el tipo dos la resistencia periférica a la insulina y la hipersecreción compensatoria de la insulina de los islotes pancreáticos pueden preceder a la disminución de la función secretora de los islotes. Los tejidos más prominentes a demostrar sensibilidad

reducida a la insulina incluyen músculo esquelético, hígado y tejido adiposo debido a los requisitos particulares para la captación de glucosa y el metabolismo en estos sitios (Vinces-Chong et al, 2019). Si bien es muy importante abundar en este tema, será descrito con mayor detalle más adelante.

No obstante, se considera cada vez más que en la mayoría de los sujetos es la disminución relativa en la secreción de insulina el evento final que conduce a la hiperglucemia. De hecho, los defectos secretores de insulina parecen ser críticos para la transición a diabetes tipo dos manifiesta, aunque la secreción de insulina residual de células beta puede persistir durante períodos prolongados a pesar de la progresión considerable de la enfermedad. El aumento en la incidencia de diabetes tipo dos, especialmente en países en desarrollo, sigue la tendencia de la urbanización y los cambios en el estilo de vida, tal vez lo más importante es una dieta "occidental" con obesidad asociada. Esto sugiere que las influencias ambientales también son importantes contribuyentes a esta enfermedad, que tiene un fuerte componente genético (Vinces-Chong et al, 2019).

En comparación de los tipos mencionados, el mecanismo de producción de la variante uno antes mencionada se le otorga a una combinación de factores genéticos y ambientales, los cuales provocan una reacción autoinmune que termina en la destrucción de las células secretoras de insulina.

Por otra parte, la etiología del tipo dos se ha vinculado a una pobre liberación de insulina como consecuencia del incremento prolongado del nivel de glucosa, lo cual afecta negativamente a los tejidos del organismo que son parte del sistema de regulación de la glucosa. Además, la unión de factores de riesgo, como, por ejemplo, los estilos de vida no saludables; y la herencia tendría un papel muy importante en esta enfermedad.

10. Fisiopatología

En relación con el mecanismo fisiopatológico de los tipos de la Diabetes Mellitus, es importante describirlos, ya que ayuda al profesional de salud a brindar una terapia que sea provechosa para el paciente. Por lo tanto, se dividirán de acuerdo con su clasificación.

En cuanto a la patogenia de la diabetes tipo uno, se menciona que es el producto del resultado de una interacción compleja entre las células beta pancreáticas y los sistemas inmunitarios innato y adaptativo. La cuestión de si existe un desencadenante de la respuesta inmunitaria contra las células beta o si la respuesta inmunitaria es un evento aleatorio ha sido objeto de considerable especulación y controversia. Varias infecciones virales están asociadas con esta variante, siendo el enterovirus una de las infecciones más comúnmente asociadas. Una posibilidad es que algunas personas con esta enfermedad tengan una infección viral crónica atípica de las células beta, lo que lleva a una inflamación crónica y al desarrollo de autoinmunidad (DiMeglio, Evans-Molina y Oram, 2018). De esta manera, se observa una potencial relación de las células productoras de insulina y el sistema inmune del organismo en el desarrollo de este tipo de Diabetes. También, se indican las probabilidades de un evento disparador y la conexión de ciertos virus con esta enfermedad que aún se encuentran en estudio.

En el campo, se ha dedicado mucho esfuerzo a la investigación del sistema inmunológico adaptativo en esta patología mediante el uso de ensayos de linfocitos periféricos seleccionados por su autorreactividad a los antígenos de los islotes. El aumento de la frecuencia de linfocitos T CD8 + autorreactivos específicos de los islotes y la disminución de la función inmunitaria reguladora se han asociado con la diabetes tipo uno (DiMeglio, Evans-Molina y Oram, 2018). Por lo cual, se describe el papel del sistema inmune

adaptativo en el proceso patológico de este fenómeno, ya que emplea células especializadas de este nivel, las cuales se utilizan debido a sus métodos de reconocimiento previo a los antígenos de las estructuras que están vinculadas a la segregación de insulina. Estas células y la deficiente acción de este sistema se han encontrado en pacientes diabéticos grado uno.

Por otra parte, la fisiopatología de la Diabetes Mellitus tipo dos se caracteriza por alteración en la secreción de insulina, resistencia a la misma, producción excesiva de glucosa hepática, metabolismo anormal de grasa e inflamación sistémica leve. La obesidad, en particular la visceral o central (demostrada por el índice cintura-cadera), es muy frecuente en esta enfermedad (mayor o igual al ochenta por ciento de los pacientes tiene obesidad) (Jameson et al,2018). De este modo, se refleja el metabolismo anormal de la insulina y la glucosa que está presente en esta patología. Además, se destaca la correlación de la obesidad con este fenómeno, la cual anteriormente se ha señalado como probable factor de riesgo.

En las etapas iniciales del trastorno, la tolerancia a la glucosa se mantiene casi normal, a pesar de la resistencia a la insulina, porque las células beta del páncreas compensan mediante el incremento en la producción de insulina. Conforme avanzan la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria, los islotes pancreáticos de ciertas personas son incapaces de mantener el estado hiperinsulinémico. Entonces aparece la intolerancia a la glucosa, caracterizada por aumentos en la glucosa posprandial. Un descenso adicional en la secreción de insulina y un incremento en la producción hepática de glucosa conducen a la diabetes manifiesta con hiperglucemia en ayuno. Al final sobreviene la falla celular beta. Tal vez como consecuencia de la supresión inadecuada de insulina, existe producción excesiva relativa de glucagón y se aumenta la producción de glucosa hepática. Aunque tanto la resistencia a la insulina como la secreción alterada de insulina favorecen a la patogenia de

esta enfermedad, la contribución relativa de cada una varía de una persona a otra (Jameson et al, 2018).

Es decir, al comienzo de la patología, existe un estado de tolerancia de la glucosa relativamente normal, ya que las células beta del páncreas contrarrestan con una elevación de la cantidad de insulina circulante en sangre. Sin embargo, este mecanismo se agota, por lo cual aumentan los niveles de glucosa y se refleja en el incremento de los niveles de glucosa posterior a la ingesta de alimentos. Adicionalmente, se observa con la disminución de la cantidad de insulina sanguínea, un ascenso en la elaboración de glucosa en el hígado, lo cual se manifiesta en los niveles altos de glucosa en ayuno. De este modo, cuando se acaba el periodo compensatorio de esta hormona es seguido de una insuficiencia de las células beta pancreáticas. No obstante, la participación de estos mecanismos depende de cada persona.

La razón (o razones) del declive de la capacidad secretora de insulina no está clara. La suposición de un segundo defecto genético (resistencia a la insulina adicional) ocasiona defectos en la función, masa y posiblemente de la identidad y estado de diferenciación de las células beta. La masa de las células beta disminuye un cincuenta por ciento en individuos con diagnóstico de larga evolución. El polipéptido amiloide de los islotes, o amilina, es cosecretado por la célula beta y forma el depósito de fibrillas amiloides que se encuentra en los islotes de individuos diabéticos de larga data. Se ignora si estos depósitos insulares de amiloide son un fenómeno primario o secundario (Jameson et al, 2018). Por lo tanto, se menciona sobre un posible componente hereditario en la patogenia de esta enfermedad, el cual afecta negativamente a las células secretoras de insulina. Además, cuando son pacientes con un curso de la patología avanzado, se encuentran varios hallazgos, como: un descenso importante en el volumen de células beta y la aparición de amilina.

Asimismo, el ambiente metabólico puede ejercer un efecto negativo sobre la función de los islotes. La mejora del control de la glucemia con frecuencia se acompaña de un mejor funcionamiento insular. El incremento en las concentraciones de ácidos grasos libres (“lipotoxicidad”) y el aumento local y sistémico de las citocinas proinflamatorias por incremento en el número de macrófagos asociados con los islotes, puede empeorar la función de los islotes. Es probable que la acción reducida de GLP uno contribuya a disminuir la secreción de insulina (Jameson et al, 2018).

De esta manera, existen condiciones que optimizan o decaen la labor de los islotes pancreáticos. Niveles recomendables de glucosa lo favorecen, mientras que la elevación de componentes grasos y células que participan en el proceso de inflamación perjudican estas estructuras. Además, se menciona la participación del péptido similar al glucagón tipo uno (GLP uno), la cual indican una probable relación de niveles bajos de esta con una reducción de insulina, debido a que es una de las incretinas que promueve la transcripción de la insulina y su secreción (Camacho-Vargas et al, 2019). Tal vez, por la función de esta hormona es que hacen la suposición que al escasear esta haya una decadencia de insulina.

Sin embargo, en relación con la fisiopatología de la Diabetes Mellitus grado dos, no solo se encuentra una secreción de insulina anormal, existen otros hallazgos que se deben hacer mayor énfasis en la manera que repercuten en determinados procesos que son relevantes en la producción de esta enfermedad, como, por ejemplo, el aumento de la producción hepática tanto de glucosa como de lípidos y su afectación metabólica en tejidos musculares y adiposos.

En cuanto a la relación del tejido muscular y graso en el mecanismo fisiopatológico de esta enfermedad se vincula con la resistencia a la insulina, la cual provoca una menor capacidad de la hormona para actuar eficazmente en los tejidos blanco (en particular músculo, hígado y grasa), la cual es consecuencia de una combinación de susceptibilidad genética y obesidad (Jameson et al, 2018). Así pues, se indica que el incremento elevado de glucosa ocasiona una disminución de su función en tejidos musculares, hepáticos y grasos, debido a la posible unión de la obesidad y un factor hereditario.

Además, se menciona que en el músculo esquelético existe un trastorno mayor del uso no oxidativo de la glucosa (formación de glucógeno) que del metabolismo oxidativo de la glucosa por la glucólisis. El metabolismo de la glucosa por los tejidos independientes de la insulina no está alterado en esta enfermedad (Jameson et al, 2018). Por lo cual, en este tejido se da una mayor producción glucógeno en comparación que el proceso de oxidar glucosa para obtener energía. Sin embargo, esta patología no involucra a otros tejidos que no necesiten la insulina.

Adicionalmente, en relación con el papel del musculo esquelético y la grasa en la patogenia de la Diabetes Mellitus grado dos, se indica que los niveles de receptor de insulina y de actividad de tirosina cinasa en el músculo esquelético están disminuidos, pero lo más probable es que tales alteraciones sean secundarias a la hiperinsulinemia y no un defecto primario. Por tanto, se cree que en la resistencia a la insulina el factor predominante lo constituyen los defectos posteriores al receptor en la fosforilación/desfosforilación regulada por insulina. Las anormalidades incluyen la acumulación de lípidos en los miocitos esqueléticos, que afecta la fosforilación oxidativa mitocondrial y reduce la producción mitocondrial de trifosfato de adenosina estimulada por insulina. La oxidación alterada de los

ácidos grasos y la acumulación de lípidos dentro de los miocitos esqueléticos también pueden generar especies reactivas de oxígeno, como peróxidos de lípidos. Cabe insistir en que no todas las vías de transducción de las señales de la insulina son resistentes a los efectos de esta hormona (por ejemplo, las que controlan el crecimiento y la diferenciación celulares y emplean la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos). Como consecuencia, la hiperinsulinemia puede incrementar la acción de la insulina a través de estas vías, lo que aceleraría en potencia los trastornos relacionados con la diabetes, como la aterosclerosis (Jameson et al, 2018).

Por consiguiente, se describe como ciertos mecanismos dependientes de insulina en el tejido muscular se ven afectados, como una probable consecuencia de la elevación de insulina. También, se menciona como las alteraciones en vías metabólicas celulares, las cuales son controladas por insulina, influyen en la concentración de grasa en los tejidos musculares y esto ocasiona la liberación de sustancias potencialmente dañinas en el organismo. Es relevante señalar que estas variaciones causan el empeoramiento de enfermedades relacionadas al metabolismo anormal de los ácidos grasos, las cuales usualmente acompañan a esta patología.

Por otro lado, en la fisiopatología de la Diabetes Mellitus grado dos se menciona una participación fundamental del hígado en el desarrollo de esta enfermedad. Por lo tanto, se indica que la resistencia hepática a la insulina refleja la incapacidad de la hiperinsulinemia de suprimir la gluconeogénesis, lo que produce hiperglucemia en ayuno y disminución del almacenamiento de glucógeno en el hígado en el periodo posprandial. El aumento de la producción hepática de glucosa ocurre en una fase temprana de la evolución de la diabetes, aunque probablemente es posterior al inicio de las alteraciones de la secreción insulínica y a

la resistencia a la insulina en el músculo esquelético (Jameson et al, 2018). Como se mencionó con anterioridad al inicio de la descripción del mecanismo de patogenia, el hígado desempeña varias labores en las manifestaciones iniciales de este fenómeno.

Asimismo, como consecuencia de la resistencia a la insulina en el tejido adiposo, se incrementa la lipólisis y el flujo de ácidos grasos libres de los adipocitos y se eliminan con eficiencia del hígado ocasionando incremento de la síntesis de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y triglicéridos en los hepatocitos y de la secreción del hígado. Esto también ocasiona la dislipidemia que aparece en esta patología (incremento de la concentración de triglicéridos, disminución de la lipoproteína de alta densidad (HDL, high-density lipoprotein) e incremento del número de partículas densas pequeñas de lipoproteína de baja densidad (LDL, low-density lipoprotein). Si se retiene este lípido, la esteatosis hepática puede ocasionar hígado graso no alcohólico y anomalías en las pruebas de función hepática (Jameson et al, 2018).

De forma que, el incremento del metabolismo de lípidos en este órgano provoca una liberación de VLDL y triglicéridos favoreciendo al trastorno de estos como consecuencia de esta enfermedad. Igualmente, este estado de producción excesiva de grasas tiene la capacidad de provocar alteraciones graves en la estructura y la funcionalidad de este órgano si no se da un control favorable.

11. Factores de riesgo

En relación con los factores de riesgos de esta enfermedad, se debe conceptualizar este término, por lo cual se define como cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión (OMS, 2020). De

modo que, se ha observado que ciertas condiciones podrían predisponer el desarrollo de patologías, como se indicó en otros párrafos de esta investigación, se ha relacionado la obesidad con la Diabetes Mellitus, específicamente la clase dos, por lo cual es considerado como factor de riesgo.

No obstante, los factores de riesgo se dividen en no modificables y modificables. En cuanto a las situaciones que podrían ser un potencial riesgo para la salud que no se pueden cambiar, se les nombra como no modificables. A pesar de ello, los factores de riesgo modificables sí pueden ser prevenidos, tratados o modificados (Fundación cardiológica argentina [FCA], 2020). Por lo tanto, es relevante mencionar cuales son los principales factores de riesgo de esta enfermedad.

De acuerdo con los factores no modificables se menciona que en la población analizada presenta al menos uno de los siguientes criterios, los cuales son: edad, distribución de grasa corporal, antecedentes familiares y sexo, lo que sugiere la relación de la Diabetes Mellitus grado dos con el aumento de la edad, la distribución androide de la grasa corporal, con antecedentes familiares de primer y segundo grado de consanguinidad, sin embargo en cuanto al sexo no existe una cantidad mayor diferencial (Falconi-Peláez et al, 2017). De tal modo, se observa que la edad avanzada, la disposición del tejido adiposo alrededor del tronco y la parte superior del pecho y la herencia son los factores de riesgo más comunes. Sin embargo, en este estudio, no existe una preferencia de esta enfermedad con algún género, afecta a hombres y mujeres por igual.

Al contrario, se observó una proporción equilibrada entre estrógenos y andrógenos, la cual juega un papel importante en el mantenimiento del metabolismo energético, la composición corporal y la función sexual. Además, la modulación bidireccional de la homeostasis de glucosa y lípidos por las hormonas sexuales y la activación de sus receptores

en dianas centrales y periféricas en ambos sexos están influenciadas por estrógenos y andrógenos. En las mujeres, los niveles más altos de andrógenos conducen a un aumento del peso corporal; esto también se observa en transexuales de mujer a hombre. En general, los niveles de testosterona relativamente más altos en las mujeres y los niveles más bajos en los hombres se relacionan con la diabetes incidente (Kautzky-Willer, Harreiter y Pacini, 2016). Por lo tanto, las hormonas sexuales poseen influencia en el metabolismo de la glucosa y la grasa, sin embargo, en las mujeres cantidades elevadas de andrógenos provocan exceso de peso, lo cual aplica a personas que nacieron como mujeres y cambiaron su sexo a hombres. Por esta razón, un factor de riesgo de Diabetes Mellitus es ser mujer con descontrol de testosterona.

De igual manera, el síndrome de ovario poliquístico (SOP) describe un estado de exceso de andrógenos e hiperinsulinemia específico de la mujer relacionado con la obesidad, la Diabetes Mellitus tipo dos y un mayor riesgo cardiometabólico. Los parientes de primer grado de mujeres con SOP y alteración del metabolismo de la glucosa entre los hombres están fuertemente mediados por la obesidad. Además, se informó una diferencia de sexo en el fenotipo metabólico parental con respecto a los padres, que presentan un mayor riesgo de disglucemia en ayunas y evidencia de defectos de secreción de células beta pancreáticas, en comparación con las madres de mujeres con SOP. Sin embargo, solo la heredabilidad materna ejerció un impacto significativo en la prevalencia de disglucemia en ayunas en estas mujeres (Kautzky-Willer, Harreiter y Pacini, 2016). Por lo cual, esta enfermedad ocasiona una elevación de testosterona como de insulina, lo cual da provoca la aparición de aumento de peso, alteraciones de la glucosa y en el corazón. Sin embargo, esta patología posee una fuerte relación con la genética a pesar del género, afecta de una u otra manera. En cuanto a los hombres se ha descrito aumento de las cifras de obesidad. Por otro lado, los hijos de hombres

que posean esta alteración se ha observado que tienen mayores irregularidades de la glucosa en ayunas y hallazgos de daño de los islotes pancreáticos, pero las madres son las que tienen mayor influencia en heredar a sus hijas los trastornos de glucosa.

En cuanto a los antecedentes hereditarios y la influencia de estos en el desarrollo de esta patología se menciona que en el caso de la Diabetes Mellitus clase uno el riesgo de que aparezca aumenta diez veces en parientes de personas con la enfermedad, pero el riesgo es relativamente pequeño: tres a cuatro por ciento si el progenitor tiene el trastorno, y cinco a quince por ciento en un hermano. En consecuencia, muchos sujetos con Diabetes Mellitus tipo uno (setenta y cinco por ciento) no tienen un pariente de primer grado con el trastorno (Jameson et al, 2018). Por lo cual, la consanguinidad representa un factor de riesgo mínimo, ya que se ha observado que la mayoría de los pacientes diabéticos clase uno no posee padres con el mismo diagnóstico.

Además, en relación con el grado dos, los individuos con un progenitor con Diabetes Mellitus tipo dos tienen mayor riesgo de padecer diabetes; si ambos progenitores tienen el trastorno, el riesgo en la descendencia puede alcanzar cuarenta por ciento. En muchos familiares en primer grado no diabéticos de sujetos con esta patología existe resistencia a la insulina, demostrada por un menor uso de glucosa por el músculo esquelético. La enfermedad es poligénica y multifactorial, porque además de la susceptibilidad genética, factores ambientales (como obesidad, nutrición y actividad física) modulan el fenotipo (Jameson et al, 2018). De tal modo que los pacientes con la clase dos tienen más posibilidades de desarrollar esta patología por herencia que los pacientes diabéticos clase uno. Sin embargo, hay varios genes y factores de riesgo involucrados, como, por ejemplo, malos estilos de vida que podrían favorecer la aparición de la obesidad en estas personas.

Al contrario, se establece que los principales factores modificables a los que están expuestos los individuos para debutar con esta enfermedad son: la actividad física, la alimentación, el peso, lo que sugiere el aumento de riesgo en aquellos con sedentarismo, con alimentación rica en grasa y carbohidratos, con sobrepeso y obesidad (Falconi-Peláez et al, 2017). En consecuencia, los malos estilos de vida podrían favorecer el desarrollo de enfermedades metabólicas como lo es la obesidad, el cual posee una fuerte relación con la Diabetes Mellitus.

En cuanto al vínculo entre la obesidad y la Diabetes Mellitus, hasta hace poco estaba asociado principalmente con el grado dos, sin embargo, se describe cada vez con mayor frecuencia en el contexto de la clase uno (Chobot et al, 2018). Es decir, que anteriormente el exceso de peso se relacionaba solo al tipo dos, pero con el paso del tiempo se ha visto el aumento de la obesidad en pacientes diabéticos clase uno.

Sin embargo, debido a esta elevación de casos se observaron diferentes circunstancias que probablemente favorecen a la aparición de la obesidad en el contexto de un paciente diabético clase uno. Entre los factores de riesgo de aumento de peso excesivo, principalmente, se indican los siguientes: sexo femenino, duración de la diabetes tipo uno, edad, origen étnico, menor nivel educativo, aparición de la enfermedad durante la pubertad o bajo peso al inicio de la diabetes (Chobot et al, 2018). Por lo tanto, es importante realizar un buen interrogatorio en la práctica clínica para detectar factores de riesgo y así prevenir el aumento desmedido de peso que eventualmente podría ser más perjudicial para el paciente.

No obstante, se han generado muchas hipótesis sobre la posible contribución de la obesidad en la patogénesis de la Diabetes Mellitus grado uno. La mayoría de ellos se basan en el papel de la resistencia a la insulina coexistiendo con la falta de insulina. La "hipótesis del acelerador" propuesta por Terry Wilkins sugiere que la diabetes tipo uno y la diabetes

tipo dos son el mismo trastorno, y ambos progresan a un estado final dependiente de la insulina. La principal diferencia entre las enfermedades es el ritmo de la pérdida de células beta, que depende de la presencia de varios "aceleradores". Según esta teoría, la obesidad y el sobrepeso son el factor más importante en la patogénesis de la diabetes clase uno en un continuo con la diabetes tipo dos. Se supone que la resistencia a la insulina inducida por la obesidad puede ser responsable de la pérdida de las células beta pancreáticas a través de su estimulación excesiva, lo que provoca la sensibilización a los procesos autoinmunitarios y conduce a su apoptosis acelerada (Chobot et al, 2018).

Por lo tanto, diferentes suposiciones han tratado de explicar la relación del aumento de peso excesivo con el mecanismo fisiopatológico del grado uno de esta enfermedad, la cual se enfoca a la alteración de la insulina en el organismo. También, se describe que las dos clases coinciden en un resultado final de insuficiencia de esta hormona, aunque su discrepancia es la velocidad con la que afectan a las células secretoras de insulina. Además, la obesidad en esta patología perjudica a estas células, lo cual ayudan a que el organismo ataque a las células beta llevando a su muerte programada.

Otro aspecto señalado como potencialmente responsable del desarrollo del tipo uno de esta enfermedad en personas con exceso de peso es el desequilibrio entre las concentraciones de adiponectina y leptina. La concentración de leptina, secretada por el tejido adiposo, aumenta en las personas obesas. Su actividad proinflamatoria aumenta la destrucción autoinmunitaria de las células beta acompañada de un aumento de la resistencia a la insulina que es inducida por la disminución de la concentración de adiponectina (Chobot et al, 2018). De modo que existen otros mecanismos hormonales anormales que podrían desembocar estados inflamatorios y provocar la activación de células inmunológicas que ocasionan el deterioro del páncreas.

Por otro lado, en cuanto al exceso de peso en la Diabetes Mellitus clase dos se menciona que la obesidad es el culpable más importante de la resistencia a la insulina, que aparece temprano en la enfermedad y se compensa principalmente con la hiperinsulinemia. La resistencia a la insulina es más frecuente en niños obesos con exceso de peso, altura y circunferencia de la cintura. La aparición de obesidad está relacionada, entre otras cosas, con el rebote temprano de la adiposidad a la edad de 3 años que se demostró que conduce a un aumento del índice de masa corporal (IMC) en la adolescencia. La obesidad combinada con la deficiencia de insulina conduce al desarrollo de Diabetes Mellitus tipo dos (Chobot et al, 2018). De esta manera se observa que el aumento de peso exagerado ejerce efectos sobre la insulina, por lo cual se eleva como respuesta compensatoria. Además, no solo afecta a personas adultas, de tal modo que niños con exceso de peso se ha relacionado con alteraciones de la liberación de insulina a edades muy tempranas. Asimismo, hay que destacar la relación de la obesidad con la resistencia a la insulina, ya que en conjunto participan en favorecer la aparición de esta clase de Diabetes Mellitus.

12. Diagnóstico

En cuanto al diagnóstico de esta enfermedad, según la Asociación americana de la Diabetes (ADA) menciona que para establecer la presencia de esta enfermedad en los pacientes se utiliza criterios, en los cuales se encuentra la glucosa plasmática, ya sea el valor de glucosa plasmática en ayunas o el valor de glucosa plasmática de dos horas durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa de setenta y cinco gramos, o los criterios de la hemoglobina glucosilada. Generalmente, el valor de glucosa plasmática de dos horas y la hemoglobina glucosilada son igualmente apropiadas para el cribado diagnóstico. Cabe señalar que las pruebas no necesariamente detectan diabetes en las mismas personas (ADA, 2019).

Por lo tanto, esta enfermedad como se mencionó con anterioridad es una alteración de la secreción de insulina provocando incremento de la glucosa sanguínea, por lo cual no es sorprendente que los métodos de diagnóstico utilicen el nivel de glucosa en sangre en ayunas o después de ingerir una cantidad de glucosa para observar si la regulación de insulina está funcionando correctamente.

Además, las mismas pruebas se pueden utilizar para detectar y diagnosticar diabetes, como para descubrir personas con prediabetes (ADA, 2019). Por lo cual, estos criterios se utilizan para establecer el diagnóstico de Diabetes Mellitus con el objetivo de ofrecerle al paciente el tratamiento más conveniente en su caso. Además, cuando los niveles de glucosa aumentan, pero no cumplen con los niveles que se consideran necesarios para nombrarse como tal la enfermedad, se le designa como un estado prediabético, por lo tanto, estos métodos sirven para alertar al sujeto sobre el desequilibrio de su metabolismo de glucosa.

En consecuencia, los valores de estos criterios diagnósticos según la ADA son: niveles de glucosa sanguínea en ayuno mayores o igual a ciento veintiséis miligramos por decilitro (siete milimoles por litro). Por lo cual, el ayuno se define como la ausencia de ingesta calórica durante al menos ocho horas. Además, la glucosa plasmática de dos horas debe ser mayor o igual a doscientos miligramos por decilitro (once milimoles por litro) durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa de setenta y cinco gramos, la cual debe ser disuelta en agua. Mientras que la hemoglobina glucosilada debe ser mayor o igual a 6.5% (cuarenta y ocho milimoles por moles). No obstante, es un criterio los pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica, una glucosa plasmática aleatoria de mayor o igual a doscientos miligramos por decilitro (once milimoles por litro). Si hay ausencia de

hiperglucemia inequívoca, el diagnóstico requiere dos resultados de prueba anormales de la misma muestra o en dos muestras de prueba separadas (ADA, 2019).

De esta manera, para diagnosticar esta enfermedad se necesita que el incremento de insulina cumpla estos valores, ya sea con dos elevaciones de la glucosa de un mismo método o que se utilice dos tomas de un estudio en diferente día.

No obstante, en cuanto al tamizaje de esta patología existen varias técnicas dependiendo de la clase a la que se refiera, por ejemplo, la detección de la diabetes tipo uno de riesgo con un panel de autoanticuerpos se recomienda actualmente en el contexto de un ensayo de investigación o se puede ofrecer como una opción para los miembros de la familia de primer grado de un individuo afectado con diabetes tipo uno. La persistencia de autoanticuerpos es un factor de riesgo para la diabetes clínica y puede servir como indicación de intervención en el marco de un ensayo clínico (ADA, 2019). Por lo cual, la prueba de anticuerpos no es el método diagnóstico de preferencia para esta clase, sin embargo, se puede usar cuando al paciente tiene historial de padres o hijos con esta enfermedad o por causa de un estudio científico.

Por otro lado, con relación al cribado de la clase dos se menciona que en adultos asintomáticos se debe considerar la detección de prediabetes y diabetes tipo dos con una evaluación informal de los factores de riesgo o herramientas validadas (ADA, 2019). No obstante, los pacientes que no tengan síntomas pueden ser tamizados mediante los factores de riesgo o utilizar los criterios diagnósticos antes mencionados.

En cuanto a la “Prediabetes” es el término que se usa para las personas cuyos niveles de glucosa no cumplen con los criterios para la diabetes, pero son demasiado altos para ser

considerados normales. Los pacientes con prediabetes se definen por la presencia de glucemia basal alterada y/o sobrecarga oral de glucosa y/o hemoglobina glucosilada de 5,7 a 6,4. La prediabetes no debe considerarse como una entidad clínica por derecho propio, sino más bien como un mayor riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular (ECV). La prediabetes se asocia con obesidad (especialmente obesidad abdominal o visceral), dislipidemia con triglicéridos altos y / o colesterol de alta densidad baja e hipertensión (ADA, 2019). De este modo, se describe la alteración del metabolismo de la glucosa sin cumplir los criterios para nombrarla Diabetes Mellitus, sin embargo, los niveles de glucosa sanguínea no son normales, a esta condición se le llama prediabetes. No obstante, es perjudicial para el organismo, se ha vinculado con incremento de la grasa corporal, desequilibrios del metabolismo de las grasas y elevación anormal de la presión sanguínea.

13. Complicaciones

En relación con las complicaciones de esta enfermedad, la mayoría de la literatura disponible clasifica las complicaciones en dos grupos: crónicas y agudas (Torres-Jumbo et al, 2020). De este modo, se describirán inicialmente las consecuencias agudas de esta enfermedad seguidas de las crónicas.

Por lo tanto, la cetoacidosis diabética (CAD) es una complicación aguda de esta patología caracterizada principalmente por, presentar un estado de hiperglicemia, acidosis metabólica y cetosis. Los criterios diagnósticos de CAD son un pH plasmático menor de 7,30, un bicarbonato menor de dieciocho miliequivalentes por litro, determinación positiva de cuerpos cetónicos (mediante tira reactiva en orina o determinación en sangre capilar) y un anión superior a diez miliequivalentes por litro. Es común en pacientes con el grado uno, aunque también suele aparecer en pacientes con Diabetes Mellitus tipo dos evolucionada que

presenten insulinopenia (Torres-Jumbo et al, 2020). De esta manera, el aumento de la glucosa sanguínea ocasiona desequilibrios metabólicos que podrían ser potencialmente mortales, sin embargo, se ha observado mayor cantidad de pacientes con CAD que diabéticos clase dos.

No obstante, se describe el estado hiperglucémico hiperosmolar (EHH), el cual es una complicación hiperglucémica aguda, propia de la diabetes mellitus tipo dos, caracterizada por una hiperglucemia extremadamente alta, deshidratación intensa, ausencia de cetosis y un aumento anormal de la concentración osmolar en el plasma sanguíneo. Los criterios para el diagnóstico del EHH son una glucemia mayor de seiscientos miligramos por decilitro, osmolaridad plasmática superior a trescientos veinte miliosmoles por kilogramo, ausencia de cetosis significativa y pH conservado mayor de 7,30 (Torres-Jumbo, 2020). Aunque el EHH coincide con la CAD en una elevación anormal de la glucosa, la diferencia que se puede destacar de lo mencionado es en que la primera no utiliza la vía de la cetosis y se ha contabilizado en más pacientes grado dos.

Además, otra complicación aguda de esta enfermedad es la hipoglucemia, la cual es un síndrome clínico caracterizado por presentar una concentración de glucosa en sangre menor de sesenta miligramos por decilitro, con una expresividad clínica variable en función de la cifra de las tasas de glucemia y del tiempo de evolución de la enfermedad. La hipoglucemia es la principal limitante en el tratamiento intensivo del grado dos, tanto en el tratamiento a través de la ingesta fármacos como en la aplicación parenteral de insulina exógena. Desde el punto de vista terapéutico y de acuerdo con la intensidad del signo clínico y síntomas presentados, la hipoglucemia puede ser leve, moderada o grave (Torres-Jumbo, 2020). Por lo tanto, este fenómeno es un conjunto de signos y síntomas causado por una disminución del rango normal de la glucosa en sangre. No obstante, se observa con mayor

frecuencia en pacientes diabéticos tipo dos y depende de diversas circunstancias para poder ser categorizada.

Por otro lado, en relación con las complicaciones crónicas de esta patología se dividen en vasculares y no vasculares, además, son similares en los tipos uno y dos. Las que involucran a los vasos sanguíneos se dividen en microvasculares (retinopatía, neuropatía y nefropatía) y macrovasculares (CHO, arteriopatía periférica [PAD, peripheral arterial disease] y enfermedad vascular cerebral). Las complicaciones microvasculares son características de la Diabetes Mellitus, mientras que las macrovasculares tienen características fisiopatológicas que se comparten con la población general y la diabetes. Las complicaciones no vasculares incluyen infecciones, alteraciones cutáneas y pérdida de la audición. Algunos estudios sugieren que el grado dos incrementa el riesgo de experimentar demencia o alteraciones de las funciones cognitivas (Jameson et al, 2018). De esta manera, se clasifican dependiendo de la existencia de daño vascular, por lo cual, en el grupo de las consecuencias que involucran el componente vascular, se subdivide en el tamaño de la lesión en esta estructura. Por otro lado, se encuentran las complicaciones que no están relacionadas a la vasculatura. Sin embargo, se menciona la relación de ciertas alteraciones cerebrales con el tipo dos de esta enfermedad.

14. Tratamiento

En cuanto al tratamiento de esta enfermedad el abordaje se divide en cambios de estilo de vida y terapia farmacológica, ambas son muy importantes para lograr las metas de glucemia sanguínea con el objetivo de reducir el impacto negativo de esta en los tejidos.

14.1. Tratamiento no farmacológico

Los hábitos saludables comprenden una alimentación apropiada para este grupo de pacientes, para muchas personas con diabetes, la parte más desafiante del plan de tratamiento es determinar qué comer. No existe un patrón de alimentación de "talla única" para las personas con diabetes, y la planificación de las comidas debe ser individualizada. La terapia nutricional juega un papel integral en el manejo general de la diabetes, y cada persona con diabetes debe participar activamente en la educación, el autocontrol y la planificación del tratamiento con su equipo de atención médica, incluido el desarrollo colaborativo de un plan de alimentación individualizado (ADA, 2019). Es importante explicar al individuo sobre el valor de seguir la dieta especializada, ya que es parte fundamental del tratamiento de esta patología, además se debe aclarar que el plan alimenticio es exclusivo en cada paciente, no es recomendable que lo comparta con sus familiares, amigos u otras personas conocidas.

Adicionalmente, el control y la reducción del peso son importantes para las personas con diabetes tipo uno, diabetes tipo dos o prediabetes y sobrepeso u obesidad. Para apoyar la pérdida de peso y mejorar la hemoglobina glucosilada, los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) y el bienestar en adultos con sobrepeso u obesidad y prediabetes o diabetes, los servicios que tratan esta enfermedad deben incluir un plan de alimentación individualizado en un formato que resulte en un déficit de energía en combinación con actividad física. Los programas de intervención en el estilo de vida deben ser intensivos y tener un seguimiento frecuente para lograr reducciones significativas en el exceso de peso corporal y mejorar los indicadores clínicos (ADA, 2019). El abordaje multidisciplinar de estos pacientes involucra la parte de la alimentación sana y una rutina de ejercicios que logren que los individuos cumplan con las metas para lograr un control pleno de la patología.

No obstante, en la continuidad de estilos de vida saludables, los datos recientes muestran que el consumo de tabaco es mayor entre los adultos con enfermedades crónicas, así como entre los adolescentes y adultos jóvenes con diabetes. Los fumadores con diabetes (y las personas con diabetes expuestas al humo de segunda mano) tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, muerte prematura, complicaciones microvasculares y un peor control glucémico en comparación con los no fumadores. El tabaquismo puede tener un papel en el desarrollo de diabetes tipo dos (ADA, 2019). El cesado del cigarro es igualmente una parte elemental del tratamiento de esta patología, ya que se ha visto que está relacionada a esta entidad patológica.

Además, obviamente, dejar de fumar es ineludible y los beneficios de la pérdida de peso superior al cinco por ciento en los pacientes con sobrepeso y obesidad están bien establecidos, por lo que a todos los pacientes se les debe aconsejar y utilizar otros tratamientos para conseguir abandonar el tabaco y lograr y mantener una reducción del peso mayor de cinco al siete por ciento o superior si se utilizan medidas adicionales a los cambios en el estilo de vida (Alcántara y Pérez, 2016). Por lo tanto, es fundamental optar por estilos saludables como los mencionados, ya que se ha demostrado que tiene beneficios sobre el organismo ante la presencia de esta enfermedad.

14.2. Tratamiento farmacológico

Sin embargo, es necesario complementar con la terapia farmacológica, existen varios grupos de medicamentos que dependen de las diferentes condiciones de los pacientes, por ejemplo, los pacientes con Diabetes Mellitus tipo uno y muchos de los individuos con el tipo dos deben utilizar insulina para alcanzar cifras glucémicas óptimas.

Los preparados de insulina se clasifican de acuerdo con la duración de su acción en preparados de acción corta y preparados de acción prolongada. Dentro de la categoría de acción corta, generalmente se hace una distinción entre las insulinas de acción muy rápida (aspártica, glulisina, lispro) de la insulina regular. Asimismo, algunos establecen diferencias entre las formulaciones con duración de acción más larga (degludec, detemir, glargina) de la insulina protamina neutral de Hagedorn (NPH) (Bruton, Hidal-Dandan y Knollmann, 2018). De este modo, se describen las dos clasificaciones de este fármaco que se diferencian por el tiempo que demora en ejercer su efecto en los tejidos.

Por otro lado, se encuentran varios grupos de fármacos hipoglucemiantes orales, por ejemplo, los secretagogos de insulina y agentes reductores de la glucosa. En este catálogo de fármacos se pueden nombrar numerosas sulfonilureas, meglitinidas, agonistas de GLP uno e inhibidores de dipeptidil peptidasa cuatro (Bruton, Hidal-Dandan y Knollmann, 2018), los cuales se describirán a continuación.

En cuanto a las sulfonilureas, muy raras veces se utilizan las de primera generación (tolbutamida, tolazamida y clorpropamida) para el tratamiento de dicha enfermedad. La segunda y más potente generación de estos medicamentos incluyen gliburida (glibenclamida), glipizida y glimepirida. Algunas están disponibles en forma de liberación prolongada (glipizida) o en formulaciones micronizadas. Estos fármacos estimulan la liberación de insulina al unirse a un sitio específico del complejo (SUR) del canal de potasio ATP de las células beta e inhiben su actividad. La inhibición de este canal provoca la despolarización de la membrana celular y la cascada de eventos que conducen a la secreción de insulina (Bruton, Hidal-Dandan y Knollmann, 2018). De este modo, se menciona el mecanismo de acción de dicho medicamento en el cual este agente incrementa la liberación de insulina provocando un estado de hipoglucemia como consecuencia.

Adicionalmente, las sulfonilureas son absorbidas en el tracto gastrointestinal. Su tiempo de vida media es corta (tres a cinco horas), sus efectos hipoglicémicos son evidentes durante doce a veinticuatro horas, y a menudo pueden administrarse una vez al día. Se metabolizan en hígado y los metabolitos son excretados en orina. Está contraindicado en pacientes diabéticos tipo uno, embarazo, lactancia y en insuficiencia hepática o renal significativa (Bruton, Hidal-Dandan y Knollmann, 2018). Estas características farmacocinéticas hacen que la elección de este grupo de fármacos sea muy cuidadosa.

En la toma de decisión de este agente como medicamento único, las sulfonilureas están indicadas en personas con intolerancia o contraindicación a la metformina, valorando el balance riesgo beneficio en relación con la eficacia, el riesgo de hipoglucemia y el efecto sobre el peso corporal. También se recomiendan como terapia dual combinada con metformina, cuando no se alcanza la meta de hemoglobina glucosilada luego de tres meses en monoterapia con dosis máxima de metformina (Caja Costarricense del Seguro Social [CCSS], 2020). Por lo tanto, siempre hay que individualizar los regímenes terapéuticos dependiendo del paciente,

Sin embargo, en cuanto a los moduladores del canal potasio ATP que no pertenecen al grupo de sulfonilureas se encuentra la repaglinida, la cual es un secretagogo de insulina oral de la clase meglitinida. Igual que las sulfonilureas, estimulan la liberación de insulina al cerrar estos mismos canales en las células beta pancreáticas (Bruton, Hidal-Dandan y Knollmann, 2018). Por lo cual, se observa que varios fármacos pueden compartir su mecanismo de acción sin pertenecer al mismo grupo.

El medicamento se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, y los niveles máximos en sangre se alcanzan en una hora. La vida media es de alrededor de una hora. Se metaboliza principalmente por el hígado para convertirse en derivados inactivos y una

pequeña proporción (10%) se metaboliza en los riñones, la dosificación del fármaco en pacientes con insuficiencia renal debe hacerse con precaución. La hipoglucemia es el principal efecto secundario (Bruton, Hidal-Dandan y Knollmann, 2018).

Por otro lado, la nateglinida es un secretagogo oral de insulina efectivo. Estimula la secreción de insulina al bloquear los mismos canales que actúan los fármacos antes mencionados. Fomenta una liberación de insulina más rápida pero menos sostenida que otros agentes antidiabéticos disponibles. Su principal efecto terapéutico consiste en reducir los aumentos glucémicos postprandiales en los pacientes diabéticos tipo dos. Es metabolizada en el hígado, debe ser utilizada con precaución en insuficiencia hepática. Alrededor del dieciséis por ciento de una dosis administrada se elimina por riñones como medicamento intacto (Bruton, Hidal-Dandan y Knollmann, 2018). Por esta razón, debe valorarse la función hepática y la renal antes de indicar este medicamento.

En cuanto a las biguanidas, la metformina es el único miembro de la clase biguanida de fármacos hipoglucémicos orales disponibles actualmente para su uso. Las biguanidas disponibles anteriormente, fenformina y buformina, fueron retiradas del mercado en los años mil novecientos setenta debido a los índices inaceptables de acidosis láctica asociados al medicamento (Bruton, Hidal-Dandan y Knollmann, 2018). Es importante destacar que al realizar estudios sobre la utilidad de los fármacos se encuentren resultados que no sean tan favorecedores para el paciente, cuando un nuevo medicamento sale al mercado se espera que tenga efectos ventajosos y en muchas ocasiones se descubre que es perjudicial como lo fueron estos medicamentos.

En cuanto al mecanismo de acción, se han propuesto varios para explicar la acción farmacológica central de este medicamento: la reducción de la producción hepática de glucosa principalmente limitando la gluconeogénesis. Este fármaco ejerce acción específica

sobre la respiración mitocondrial que reduce el ATP intracelular y aumenta el adenosin monofosfato (AMP). La evidencia experimental apoya la teoría de que la metformina activa la cinasa de proteína (AMPK) dependiente de AMP, que produce una estimulación de la oxidación de los ácidos grasos hepáticos, la captura de glucosa, metabolismo no oxidativo de glucosa y reducción de la litogénesis y la gluconeogénesis. La metformina también inhibe la deshidrogenasa de fosfato de glicerol mitocondrial, cambiando de esa manera el estado redox de la célula. Las evidencias más recientes implican a otros mecanismos, incluidos atenuar los efectos del glucagón que inhiben la conversión del lactato y el glicerol en glucosa, e inclinan al hígado hacia un balance lípido negativo (Bruton, Hidal-Dandan y Knollmann, 2018).

En cuanto a la farmacocinética de este medicamento, la mayor parte de los efectos farmacológicos de la metformina son mediados en el hígado, con poco efecto sobre el metabolismo de la glucosa o en la sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético. Se absorbe principalmente en el intestino delgado con una biodisponibilidad del setenta al ochenta por ciento. Las concentraciones máximas se obtienen alrededor de dos horas después de la administración de una dosis oral. La vida media en plasma es de cuatro a cinco horas. El fármaco no se une a proteínas plasmáticas y es excretado intacto en la orina. Usualmente es el tratamiento de primera línea para la diabetes tipo dos (Bruton, Hidal-Dandan y Knollmann, 2018). Se debe escoger con precaución, ya que al ser eliminado por orina debe vigilarse la función renal.

Por otra parte, otro grupo de hipoglucemiantes orales lo componen las tiazolidinedionas, en la actualidad existen dos formas: rosiglitazona y pioglitazona; para el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo dos. La tercera, troglitazona, fue retirada del mercado en el año dos mil debido a su hepatotoxicidad. Este medicamento activa los receptores PPAR gamma (un receptor de hormona nuclear que tiene dos isoformas y que

participa en la regulación de los genes relacionados con el metabolismo de la glucosa y los lípidos), que se expresan fundamentalmente en el tejido adiposo y en menor medida en las células del músculo cardíaco y esquelético; las células pancreáticas beta; los macrófagos; y las células vasculares del endotelio. La respuesta principal a la activación de estos receptores es la diferenciación adipocitaria. También promueve la captura de ácidos grasos circulantes hacia las células grasas, y cambios en el almacenamiento de lípidos de los sitios extra adiposos al tejido adiposo. La absorción de ambos agentes ocurre en un periodo de dos a tres horas. Son metabolizadas por el hígado y pueden administrarse a pacientes con insuficiencia renal, pero no usar en enfermedad hepática activa (Bruton, Hidal-Dandan y Knollmann, 2018).

En relación con los agonistas del receptor GLP uno, en Estados Unidos se han aprobado cinco variantes para el tratamiento de pacientes diabéticos (exenatida, liraglutida, albiglutida, dulaglutida); lixisenatida, está disponible en Europa. En cuanto a su mecanismo de acción, todos los medicamentos de este grupo comparten un mecanismo común, activación del receptor GLP uno, un miembro de la familia GPCR del receptor de glucagón. Estos receptores son expresados por las células beta, células de los sistemas nervioso central y periférico, corazón y vasculatura, riñones, pulmones y mucosa gastrointestinal. La unión de los agonistas al receptor GLP uno activa la vía de AMP-PKA. En las células beta, el resultado final de estas acciones es un aumento de la biosíntesis y exocitosis de la insulina, de manera dependiente de la glucosa. La activación de los receptores GLP uno en el sistema nervioso central es la responsable de los efectos agonistas de los receptores sobre la ingesta de alimentos, vaciado gástrico y efectos secundarios tales como náusea (Bruton, Hidal-Dandan y Knollmann, 2018).

No obstante, existen otro grupo de agentes antidiabéticos orales: los inhibidores de dipeptidil peptidasa cuatro (DPP cuatro), la cual es una proteasa serina distribuida ampliamente en todo el organismo. Alogliptina, linagliptina, y la sitagliptina son inhibidores competitivos de DPP cuatro; vildagliptina y saxagliptina se unen de forma covalente. Estos cinco medicamentos pueden ser administrados en dosis que reducen en más de noventa y cinco por ciento la actividad de DPP cuatro durante doce horas. Esto eleva en más de dos veces las concentraciones en plasma de GIP y GLP uno activos, y está asociado a un aumento de la secreción de insulina, disminución de los niveles de glucagón, y mejoría en la hiperglucemia tanto en ayuno como postprandial (Bruton, Hidal-Dandan y Knollmann, 2018).

Finalmente, se encuentran los inhibidores del transportador de sodio glucosa tipo dos, este cotransportador está localizado casi exclusivamente en la porción proximal del túbulo renal. Es un transportador de alta afinidad y baja capacidad que mueve la glucosa en contra de un gradiente de concentración desde el lumen tubular utilizando la energía generada por el flujo del sodio a través de las células epiteliales (Bruton, Hidal-Dandan y Knollmann, 2018). En los cuales este estudio se ampliará más adelante.

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

15. Enfoque

El trabajo de investigación se encuentra bajo el enfoque cualitativo, ya que Hernández-Sampieri, Fernández-Collado y Baptista-Lucio (2014) mencionan que el enfoque cualitativo también se guía por áreas o temas significativos de investigación. Sin embargo, en lugar de que la claridad sobre las preguntas de investigación e hipótesis preceda a la recolección y el análisis de los datos (como en la mayoría de los estudios cuantitativos), los estudios cualitativos pueden desarrollar preguntas e hipótesis antes, durante o después de la recolección y el análisis de los datos. Por lo tanto, debido a que el presente estudio es una revisión bibliográfica y se pretende realizar una descripción de un evento como lo son los efectos en el miocardio secundarios a la ingesta de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo dos en pacientes de ambos sexos quienes tengan diagnóstico de enfermedad cardiovascular como consecuencia de la Diabetes Mellitus grado dos.

16. Muestra cualitativa

La muestra para este estudio está orientada a la investigación cualitativa específicamente muestras teóricas o conceptuales, la cual según Hernández-Sampieri, Fernández-Collado y Baptista-Lucio (2014) indican que se utiliza cuando el investigador necesita entender un concepto o teoría, por lo tanto, puede muestrear casos que le sirvan para este fin. Es decir, se eligen las unidades porque poseen uno o varios atributos que contribuyen a formular la teoría. Por esta razón se empleó este tipo de muestra, siguiendo el proceso de la investigación cualitativa.

17. Criterios de inclusión y exclusión

La revisión bibliográfica abarca los siguientes criterios de inclusión:

- A. Estudios que hablen sobre el efecto de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 en el miocardio.
- B. Publicaciones que abarquen sobre la cardiomiopatía diabética en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.
- C. Estudios que mencionan a las diferentes clases de los nuevos hipoglucemiantes en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo dos, los cuales indican sus efectos miocárdicos.
- D. Artículos que estén en idioma inglés o español.
- E. Artículos que no tengan más de 5 años de ser publicados.

Los criterios de exclusión son:

- A. Artículos que no traten sobre los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo dos.
- B. Demostrar la comparativa entre diferentes hipoglucemiantes para el tratamiento de la diabetes mellitus clase dos que no sean efectos en el miocardio, se excluyen por costos.
- C. Artículos que tengan más de cinco años de antigüedad de ser publicados.
- D. Artículos que sean en otros idiomas los cuales no sean español o inglés.

18. Fuentes de información

Hernández-Sampieri, Fernández-Collado y Baptista-Lucio (2014) indican que la recolección de datos en un estudio cualitativo busca obtener datos (que se convertirán en información) de personas, seres vivos, comunidades, situaciones o procesos en profundidad; en las propias “formas de expresión” de cada uno. Al tratarse de seres humanos, los datos que interesan son conceptos, percepciones, imágenes mentales, creencias, emociones, interacciones, pensamientos, experiencias y vivencias manifestadas en el lenguaje de los participantes, ya sea de manera individual, grupal o colectiva. Se recolectan con la finalidad de analizarlos y comprenderlos, y así responder a las preguntas de investigación y generar conocimiento. Bajo esta premisa, las fuentes de información que se utilizaron en esta investigación fueron treinta y cinco artículos científicos de diversas revistas en línea de alto renombre a nivel internacional, entre ellas se encuentran: pubmed (publicaciones médicas), journal of cardiology (Revista de cardiología), American Heart Association (Asociación americana del corazón), medlineplus, American Diabetes Association (Asociación americana de la diabetes), European Society of Cardiology (Sociedad europea de cardiología), The New England journal of medicine, la revista clínica de la escuela de medicina Universidad de Costa Rica-Hospital San Juan de Dios (UCR-HSJD), Scielo, entre otras.

Autor	Título del artículo	Año	Palabras clave	Fuente de artículo
Bertero, E. (S)	Cardiac effects of SGLT2 inhibitors: the sodium hypothesis	2018	Inhibidores de SGLT2 inhibitors, heart failure, diabetes	European Society of Cardiology
Brown, A (S)	Does dapagliflozin regress left ventricular hypertrophy in patients with type 2 diabetes? A prospective, double-blind, randomised, placebo-controlled study	2017	Diabetes mellitus, inhibidores de SGLT2	BMC Cardiovascular disorders
Cannon, C.P. (S)	Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes	2020	Ertugliflozin, Diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular	The New England journal of medicine
Cavender, M. (S)	SGLT-2 Inhibitors and Cardiovascular Risk	2018	Inhibidores de SGLT2, riesgo cardiovascular	Journal of the american

				college of cardiology
Bertero, E. (S)	Cardiac effects of SGLT2 inhibitors: the sodium hypothesis	2018	Inhibidores de SGLT2, Falla cardíaca, Sodio, Empaglifozina	European Society of Cardiology
Chaves- Solano, L.A. (S)	Seguridad cardiovascular de los antidiabéticos orales	2017	Diabetes mellitus, riesgo cardiovascular, tratamiento oral	Revista Costarricens e de Cardiología
Dieuzeide, D.(S)	Efectos cardiovasculares de los nuevos fármacos no insulínicos en diabetes	2018	Diabetes mellitus, inhibidores del SGLT-2	Revista medicina Buenos Aires
Ferreira, D. (S)	SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure and Type-2 Diabetes: Hitting Two Birds with One Stone?	2019	Inhibidores del SGLT2, falla cardiaca, diabetes mellitus	Karger

Fichett, D. (S).	Empagliflozin reduced mortality and hospitalization for heart failure across the spectrum of cardiovascular risk in the EMPA-REG OUTCOME trial	2018	Inhibidores del SGLT2, falla cardiaca, diabetes mellitus	Circulation AHA
Gorgojo-Martínez, J.J. (S)	Real-world clinical outcomes associated with canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus in Spain: the real-wecan study	2020	Inhibidores de SGLT2, canagliflozina, diabetes mellitus tipo 2	Journal of clinical medicine
García, M.(S)	Efecto cardiometabólico de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT2)	2018	Inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2, diabetes mellitus 2, enfermedades cardiovasculares.	Revista Medicina Interna de México
Jia, G. (S).	Diabetic cardiomyopathy an update of mechanisms contributing to this clinical entity	2018	Cardiomiopatía diabética, falla cardiaca, diabetes mellitus	Circulation Research AHA

Kosiborod, M. (S)	Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs	2017	Enfermedad cardiovascular, inhibidores de SGLT2, diabetes mellitus tipo 2	Circulation AHA
Kramer, C. (S)	Comparison of new glucose lowering drugs on risk of heart failure in type 2 Diabetes	2018	Diabetes mellitus, nuevos hipoglucemiantes, falla cardíaca	JACC: Heart failure
De-Leeuw, A (S)	Sodium–glucose cotransporter 2 inhibition: cardioprotection by treating diabetes—a translational viewpoint explaining its potential salutary effects	2016	Inhibidores del SGLT2, falla cardíaca, diabetes mellitus	European Heart Journal
Li, J.(S)	Mediators of the Effects of Canagliflozin on Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes	2020	Inhibidores de SGLT2, Falla cardíaca, diabetes mellitus tipo dos	JACC: Heart Failure

Mehta, R (S).	Papel actual de empaglifozina en el control glucémico de pacientes con diabetes tipo 2: de la investigación preclínica a los estudios fase III	2015	Diabetes mellitus tipo 2, inhibidores de SGLT2	Revista Medicina Interna de México
Mejía-Osuna, P. (S)	Stage-Based management of type 2 Diabetes Mellitus with heart failure	2018	Diabetes tipo 2, Falla cardíaca, tratamiento	Methodist DeBakey cardiovascular Journal
Natali, A.(S)	Impact of empaglifozin on subclinical left ventricular dysfunctions and on the mechanisms involved in myocardial disease progression in type 2 diabetes: rationale and design of the EMPA-HEART trial	2017	Diabetes mellitus tipo 2, inhibidores de SGLT2, enfermedad cardiovascular	Cardiovascular diabetology

Navarro-Solano, J. (S)	Cardiomiopatía diabética: entidad poco conocida y el impacto terapéutico de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el miocardio diabético	2018	Diabetes mellitus, cardiomiopatía diabética, inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.	Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR-HSJD
Neal, B. (S)	Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes	2017	Diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal, canagliflozin	The new england journal of medicine
Ortiz, R.(S)	Efectos pleiotrópicos de los inhibidores del SGLT-2 en la salud cardiometabólica de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2	2018	Inhibidores de SGLT2, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2	Revista Síndrome
Packer, M.	Are the benefits of SGLT2 inhibitors in heart failure and a reduced ejection fraction	2020	Inhibidores del SGLT2, falla	European Society of Cardiology

	influenced by background therapy? Expectations and realities of a new standard of care		cardiaca, diabetes mellitus	
Packer, M. (S).	Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure	2020	inhibidores de SGLT2, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal, falla cardíaca, empagliflozina	The New England journal of medicine
Persson, F. (S)	Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: A multinational observational study	2017	Diabetes mellitus tipo 2, inhibidores de SGLT2, enfermedad cardiovascular	Wiley

Quinaglia, T. (S)	Diabetic cardiomyopathy: factual or factoid?	2019	Enfermedad cardiovascular, Diabetes mellitus	Revista da Associação Médica Brasileira
Ramírez- Ramos, C.F. (S)	Diabetes y enfermedad cardiovascular, aspectos actuales de su manejo: la visión del cardiólogo	2020	Diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, cardiología	Revista colombiana de Endocrinolo gía, Diabetes y metabolismo
Santos- Ferreira, D. (S)	SGLT-2 inhibitors in heart failure and type-2 diabetes: hitting two birds with one stone?	2019	Inhibidores del SGLT2, falla cardiaca, cardiomiopatía diabética, diabetes mellitus	Karger

Scheen, A.J.	Cardiovascular effects of new oral glucose-lowering agents DPP-4 and SGLT-2 inhibitors	2018	Inhibidores del SGLT2, falla cardiaca, diabetes mellitus	Circulation Research AHA
Staels, B.	Cardiovascular protection by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: potential mechanisms	2017	Inhibidores del SGLT2, falla cardiaca, diabetes mellitus	The american journal of medicine
Verma, S. (S)	SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review	2018	Inhibidores del SGLT2, falla cardiaca, diabetes mellitus, efectos cardiovasculares	Diabetologia
Wiviott, S.D. (S)	Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes	2018	Dapagliflozin, inhibidores del SGLT2, enfermedad cardiovascular	The New England journal of medicine

Yuliya, L.(S)	Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications and summary of clinical trials	2017	Inhibidores del SGLT2, falla cardiaca, diabetes mellitus	Circulation AHA
Zelniker, T. (S)	Cardiac and renal effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in Diabetes	2018	Inhibidores del SGLT2, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, efectos renales	Journal of the american college of cardiology
Zinman, B. (S)	Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes.	2015	Empagliflozin, Inhibidores de SGLT2, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular	The New England journal of medicine

Zelniker, T. (S)	Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium- Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus	2019	Inhibidores del SGLT2, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, efectos renales	Circulation AHA
---------------------	--	------	--	--------------------

18.1. Matriz de codificación cualitativa

Objetivo	Categoría de análisis	Subcategoría	Definición conceptual	Instrumento	Ítem
Mencionar la fisiopatología de la miocardiopatía diabética.	revisión de la literatura	miocardiopatía diabética	la miocardiopatía diabética es una patología consecuencia de otra enfermedad que la precede que es la diabetes mellitus tipo 2 que genera complicaciones microvasculares que terminan desencadenando en una patología de mayor riesgo para la salud humana y sin manifestar	artículos de revisión	c

			síntomas empieza a causar alteraciones de la estructura cardíaca		
--	--	--	---	--	--

<p>Identificar el mecanismo de acción de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) en el miocardio.</p>	<p>revisión de la literatura</p>	<p>inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2</p>	<p>los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) van a tener un mecanismo de acción único, independientemente a la secreción y la acción de la insulina. En relación a las acciones en el control glucémico, este medicamento va a inhibir el transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en el túbulo proximal renal, disminuyen la glucosa en</p>	<p>artículos de revisión</p>	<p>a</p>
--	----------------------------------	--	--	------------------------------	----------

			plasma al producir glucosuria, permitiendo al paciente deshacerse del exceso de glucosa por la orina		
--	--	--	--	--	--

<p>Determinar los efectos de las diferentes clases de nuevos hipoglucemiantes sobre la enfermedad cardiovascular en pacientes de ambos sexos que tengan diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.</p>	<p>revisión de la literatura</p>	<p>nuevos hipoglucemiantes</p>	<p>los inhibidores de SGLT2 parecen reducir notablemente la incidencia de hospitalización por falla cardiaca en esta población de pacientes, mientras que los agonistas de GLP-1 y los inhibidores de DPP-4 tienen un efecto neutral. Por ende, se recomienda preferir a los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 en lugar de los medicamentos</p>	<p>artículos de revisión</p>	<p>b</p>
--	----------------------------------	--------------------------------	---	------------------------------	----------

			mencionados por su destacable ventaja		
--	--	--	---	--	--

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

La diabetes mellitus tipo dos es un importante problema de salud mundial de rápido crecimiento, que conduce a un mayor riesgo de eventos coronarios y arteriales, insuficiencia cardíaca, deterioro de la función renal y muerte (Zelniker y Braunwald, 2018). Se reconoce que es un factor de riesgo bien establecido de enfermedad cardiovascular y que es una pandemia en crecimiento (Mejía-Osuna et al, 2018). Por lo tanto, se indica que esta enfermedad ha sufrido un incremento acelerado de casos en la población mundial que seguirá aumentando con el transcurso del tiempo, a pesar de que provoca una elevación importante de las posibilidades de desarrollar una patología en el sistema cardiovascular, renal o concluir en un desenlace fatal.

No obstante, aunque existen avances en la prevención, la enfermedad cardiovascular sigue siendo la principal causa de mortalidad y morbilidad en pacientes con diabetes tipo dos (Kosiborod et al, 2018). Puesto que a pesar de que se han creado medidas de precaución sobre esta enfermedad en la población general, los trastornos cardiovasculares como resultado de la Diabetes Mellitus se destacan como el motivo de muerte más importante.

En consecuencia, dado que la enfermedad del sistema cardiovascular es un riesgo potencialmente letal en este grupo de sujetos es importante comprender el origen de este y sus posibles desenlaces en el organismo. Considerando esto, se ha descubierto que esta patología es muy común en las personas diabéticas, debido a que la hiperglucemia diabética causa una serie de complicaciones microvasculares y macrovasculares (De-Leeuw y De-Boer, 2016). De esta manera, estos sujetos tienen un alto riesgo de sufrir resultados adversos por enfermedad cardiovascular aterosclerótica, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal (Wiviott et al, 2019). Visto que la Diabetes Mellitus perjudica al tejido cardíaco se agrupó a estas alteraciones en una categoría que se denomina miocardiopatías diabéticas.

De modo que surge la necesidad de definir el término de miocardiopatía diabética, la cual se menciona como la disfunción cardíaca que abarca cambios estructurales, funcionales y metabólicos en ausencia de enfermedad arterial coronaria (Athithan, Gulsin, McCann y Levelt, 2019). De tal manera que para considerar el diagnóstico de esta patología se debe excluir otras enfermedades o factores de riesgo cardiovasculares ya existentes.

Por consiguiente, este fenómeno se refiere a los cambios en la estructura, funcionalidad y el componente metabólico de las células que conforman el miocardio en pacientes diabéticos sin otras enfermedades que estén relacionadas al sistema cardiovascular ya sean adquiridas o hereditarias.

De esta manera es importante describir los mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad, se mencionan varias fases donde se explica el impacto negativo que provoca este trastorno en el corazón, donde se describen vías localmente diversas sobre la función de microcirculación, relajación del sarcómero, sistémicamente por enfermedad vascular periférica, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y neuropatía autónoma (Quinaglia et al, 2019). Por lo tanto, se indica que el desarrollo de la miocardiopatía se dividió en etapas, en las cuales participan varios caminos que favorecen el progreso de esta entidad patológica. Estos procesos serán ampliamente mencionados más adelante.

De modo que, la primera etapa de la miocardiopatía diabética es clínicamente asintomática, se caracteriza por aumento de la fibrosis y rigidez; hay una reducción del llenado diastólico temprano, un aumento del llenado y agrandamiento auricular, así como una presión telediastólica del ventrículo izquierdo elevada. Los factores patológicos subyacentes incluyen hiperglucemia, resistencia a la insulina sistémica y cardíaca, aumento de los niveles de ácidos grasos libres, inflamación sistémica y tisular, estrés oxidativo,

además, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y el sistema nervioso simpático. La reducción de la actividad de la bomba de calcio inducida por el secuestro ineficaz del retículo sarcoplásmico de calcio se considera un contribuyente importante al desarrollo de la disfunción diastólica cardíaca (Jia, Hill y Sowers, 2018). Es decir, en el estadio inicial de esta enfermedad no se presentan síntomas que alerten sobre el desarrollo de esta, sin embargo, hay una serie de cambios patológicos en el tejido cardíaco antes mencionados. Además, posterior a estas alteraciones sobreviene otro conjunto de transformaciones que resultan en el progreso de esta patología.

Por lo tanto, entre los elementos que se observan en esta fase de la enfermedad se encuentra la hiperglucemia crónica, la cual genera dos principales consecuencias a nivel estructural como la hipertrofia y la fibrosis miocárdica, la cual pueden concluir en insuficiencia cardíaca (Navarro-Solano y Vinocour-Fornieri, 2018). Dado el impacto negativo que tiene el aumento de la glucosa en varios tejidos cardíacos y sus graves secuelas se debe mencionar el mecanismo fisiopatológico de este trastorno en la progresión de la miocardiopatía diabética.

Por lo cual, se indica que esta alteración se produce por decremento en la utilización y la oxidación de glucosa, junto a una disminución en la expresión de los receptores transportadores de glucosa (GLUT) principalmente tipo uno y cuatro a nivel miocárdico, lo cual genera un cambio alternativo en la producción de energía a partir de la beta oxidación de los ácidos grasos libres, la disminución en el consumo de glucosa por parte de la células las cuales disminuyen la síntesis de piruvato atenuando su oxidación por la inhibición de piruvato deshidrogenasa, glucokinasa y la fosfofructosakinasa uno provocando una disminución de la glicolisis. Debido a lo anterior la actividad glucolítica se encuentra reducida en el corazón diabético y por ende conduce a la acumulación de intermediarios a

partir del catabolismo de la glucosa, que pueden participar en varias vías que no producen adenosina trifosfato (ATP). La activación de vías alternativas en el metabolismo de la glucosa, incluyen la vía del polirol (surge de la oxidación de la glucosa seis fosfato) la cual está asociada con la formación de especies reactivas de oxígeno (ERO), vía de la hexosamina (surge de la oxidación de la fructosa seis fosfato) asociada con la formación de β -N-acetilglucosamina (O-GlcNAc) el cual genera afectación miocárdica con alteraciones en el metabolismo del calcio lo cual produce deficiencia en la contractibilidad del ventrículo izquierdo y la vía del gliceraldehido tres fosfato el cual genera un aumento de la proteína quinasa C (PKC) y aumenta los niveles del metabolito metilglioxal y generan aumento de productos finales de la glicosilación avanzada y de factor nuclear (Navarro-Solano y Vinocour-Fornieri, 2018).

Por tanto, se menciona que el aumento anormal de la glucosa es causado por la disminución de su uso y de su oxidación, asimismo, los receptores transportadores de glucosa uno y cuatro en el miocardio. En consecuencia, estas alteraciones estimulan un intercambio en la producción de energía de este órgano, donde las células ya no pueden utilizar como energía a la glucosa por lo cual se afecta la vía del glucolisis dado que hay una reducción de la producción de piruvato deshidrogenasa, glucokinasa y fosfofructosakinasa uno, las cuales son enzimas primordiales de este proceso bioquímico. Puesto que esta vía se encuentra reducida existe un aumento de ciertas sustancias que son terciarias en la descomposición de la glucosa, pero no originan ATP, las cuales son: polirol, hexosamina y la del gliceraldehido tres fosfato, donde estas culminarán en cambios a nivel metabólico como estructural de este órgano.

La escasez de calcio causada por la O-GlcNAc, antes mencionada, provoca cambios en la capacidad de contraerse el corazón, por lo cual el ventrículo izquierdo desarrolla

problemas para realizar esta acción. Además, se menciona que el mecanismo que promueve la rigidez de los cardiomiocitos en el corazón diabético incluye alteración de la señalización metabólica de la insulina que disminuye el reclutamiento del transportador de glucosa tipo cuatro (GLUT4) a la membrana plasmática y la captación de glucosa, lo que reduce la actividad de la bomba de calcio del retículo sarcoplásmico y aumenta el calcio intracelular de los cardiomiocitos (Jia et al, 2018). Por lo tanto, una situación patológica donde los niveles de glucosa en el corazón estén elevados provoca cambios en la vía de la insulina dando como resultado una reducción del GLUT4, lo cual interfiere en la bomba de calcio y eleva el calcio intracelular de las células del tejido muscular de este órgano.

Adicionalmente, en relación con la elevación de la glucosa sanguínea crónica se indica que al inicio se ha descrito que las mitocondrias de células endoteliales expuestas a hiperglucemia pueden lesionarse o aumentar la producción de especies reactivas de oxígeno. En última instancia, esto conduce a la disfunción de las sintasas de óxido nítrico (NO), la biodisponibilidad del NO y, en consecuencia, la reducción de la producción del monofosfato de guanosina cíclico intracelular (GMPc). Debido a la disminución de la proteína quinasa G intracelular (PKG), hay pérdida de la distensibilidad miocárdica mediada por la hipofosforilación de la proteína titina sarcomérica (Quinaglia et al, 2019). Estas anomalías fisiopatológicas aumentan la rigidez cardíaca y perjudican la relajación, las cuales son manifestaciones cardinales de la miocardiopatía diabética (Jia et al, 2018).

Por tanto, la exposición de hiperglucemia en un periodo prolongado ocasiona reducción de los principales GLUT en el miocardio, disminución en el proceso de glucolisis, aumento de vías intermediarias que involucran a las especies reactivas de oxígeno, el metabolismo de calcio cardíaco y a los productos finales de la glicosilación avanzada. No obstante, hay caminos que se pueden acceder por diferentes vías, ya que como se indicó

anteriormente, las especies reactivas de oxígeno se están vinculadas a la vía del poliol, pero se menciona que estas pueden ser resultado de las lesiones de las mitocondrias a el aumento patológico de glucosa circulante en el organismo, iniciando así uno de los factores de esta etapa que se denomina estrés oxidativo.

Sin embargo, al final de esta serie de eventos desencadenados por el acúmulo de especies reactivas de oxígeno ocurre la reducción de la proteína quinasa G, lo cual produce dificultad en la capacidad de relajación de las células cardiacas. Es así como estas alteraciones bioquímicas que se estimulan por la elevación patológica de los niveles de glucosa en el miocardio ayudan a la limitación en el movimiento fisiológico del corazón presente en la miocardiopatía diabética.

No obstante, no es la única manera en que el estado irregular de elevación de glucosa participa en el proceso de rigidez del músculo cardiaco que existe en esta patología, dado que como se mencionó con anterioridad, la ruta del gliceraldehído tres fosfato estimula el incremento de la proteína kinasa C. Teniendo en cuenta lo antes indicado, se menciona que la hiperglucemia produce una elevación de la proteína quinasa C (PKC) en los fibroblastos, que a su vez aumentan la producción y el depósito de colágeno (Quinaglia et al, 2019). El acúmulo de esta sustancia está vinculada al desarrollo de fibrosis miocárdica en la miocardiopatía diabética, la cual implica el depósito de colágeno rígido y su reticulación, fibrosis intersticial cardíaca, abolición progresiva de fibrillas musculares, fibrosis perivascular, vasos coronarios pequeños engrosados y escleróticos, además, engrosamiento de la membrana basal, así como esclerosis microvascular coronaria y microaneurismas (Jia et al, 2018). Estos cambios anormales dan como resultado al igual que otros factores en modificaciones en la actividad rítmica cardiaca, ya que estos procesos aumentan la tensión en este órgano.

De tal forma se observa que la transformación del tejido cardiaco en la miocardiopatía diabética esta mediada por diferentes rutas, este es el caso de la PKC, la cual se describió que participa en el aumento de los productos finales de la glicosilación avanzada. Además, se encuentra elevada en los fibroblastos, de este modo, estimula el depósito de colágeno y desencadena una serie de alteraciones cardiacas, las cuales ya fueron mencionadas.

La progresión de la fibrosis miocárdica está relacionada a más vías, como se indicó, la hiperglucemia, el estrés oxidativo, la intervención de PKC y su influencia en los fibroblastos colaboran en generar esta anormalidad. Sin embargo, es primordial comprender que todos los factores mencionados convergen en algún punto de su desarrollo fisiopatológico.

Por lo tanto, considerando la premisa expuesta con anterioridad, se menciona que la fibrosis miocárdica se produce por el aumento del depósito de colágeno en el miocardio, debido a la activación de productos finales de la glicosilación avanzada (AGE) que resulta de la oxidación de proteínas y lípidos. Los AGE se depositan en miocardio, células endoteliales y las paredes arteriales ocasionando una remodelación, un engrosamiento de la membrana basal capilar y la formación de microaneurismas que conducen a un deterioro en la producción de óxido nítrico (Navarro-Solano y Vinocour-Fornieri, 2018). Así pues, se demuestra las diferentes funciones que tienen el colágeno en la participación de esta enfermedad, dado que por sí mismo es un precursor de los cambios estructurales cardiacos; también estimula a los AGE, los cuales contribuyen a la remodelación del tejido cardiaco y disminuye la elaboración del NO.

Además, los productos finales de la glicosilación avanzada desencadenan la producción de especies reactivas de oxígeno a través de la NADPH oxidasa, lo que puede resultar en la activación de vías de apoptosis celular y, por lo tanto, disfunción sistólica

(Quinaglia et al, 2019). De tal forma se menciona que los AGE están vinculados al proceso de estrés oxidativo, dado que induce la elaboración de ERO a través de la enzima NADH oxidasa, como consecuencia produce muerte celular programada, lo cual finaliza con problemas en el movimiento fisiológico del corazón.

Teniendo en cuenta lo que se expuso sobre el colágeno y sus influencias sobre el tejido cardiaco en un ambiente hiperglucémico, se destaca como un elemento importante en la fibrosis miocárdica presente en esta patología. Por esta razón, se han descubierto algunas sustancias que funcionan como biomarcadores de la síntesis de colágeno, entre estas se incluyen las citocinas de inflamación, el factor de crecimiento del tejido conjuntivo, las metaloproteinasas y la galectina tres, las cuales pueden usarse clínicamente en la determinación de la fibrosis miocárdica (Jia et al, 2018). Por lo tanto, si se sospecha de esta alteración se podría utilizar estos marcadores como herramientas diagnósticas para establecer la presencia de sobreproducción de colágeno.

Por otra parte, se ha mencionado sobre el desarrollo del estrés oxidativo como consecuencia de la activación de diferentes rutas de la evolución de esta patología en el organismo. Anteriormente se mencionó que la hiperglucemia crónica lesiona a las células y además estimula la vía del poliol la cual está relacionada con las especies reactivas de oxígeno.

Por esta razón es necesario referirse a este tema, ya que el aumento de especies reactivas del oxígeno genera daño en el ácido desoxirribonucleico (ADN) celular lo cual activa la poli (ribosa ADP) polimerasa uno (PARP-1) ya que actúa como enzima reparativa e inhibe a la enzima gliceraldehido fosfato deshidrogenasa (GADPH) desviando la glucosa del catabolismo y la induce a tomar otras vías bioquímicas, también el PARP promueve daño cardiaco por activación del factor nuclear (NFkB) e induce la sobreexpresión de

vasoconstricción por endotelina-uno y sus receptores (Navarro-Solano y Vinocour-Fornieri, 2018).

De tal modo se observa que las ERO intervienen en la célula modificando su ADN, esta alteración permite que la enzima PARP-1 se excite e inhabilite a otra enzima GADPH, lo cual obliga a la glucosa a tomar otros caminos para descomponerse. A su vez, también se estimula el factor nuclear y endotelina uno, estas sustancias provocan alteraciones en el tejido cardíaco.

Sin embargo, el estrés oxidativo es dependiente de la formación de AGE, activación de la PKC, aumento del flujo de glucosa por la vía de la hexosamina y la activación de la vía de la 12/15-lipooxigenasa (Ortiz et al, 2018). Es importante señalar que si no se encuentran las vías bioquímicas antes indicadas no se puede desarrollar el estrés oxidativo, por lo cual se vuelve a recalcar que el proceso fisiopatológico de la miocardiopatía diabética debe ser comprendido como una serie de cambios patológicos que están interconectados.

Por otro lado, en cuanto a los factores que se describen en esta fase se halla la resistencia a la insulina, la cual se menciona que junto con la obesidad son responsables de una constelación de trastornos de señalización, que conducen a un estado inflamatorio sistémico que da como resultado la producción de especies reactivas de oxígeno y una disminución de la biodisponibilidad de NO. La resistencia a la insulina induce un desequilibrio energético del miocardio al aumentar el uso de fuentes menos eficientes en detrimento del uso de glucosa, y esto culmina con una menor producción de trifosfato de adenosina (ATP) (Quinaglia et al, 2019).

En consecuencia, se puede observar la participación del trastorno de insulina que genera la Diabetes Mellitus tipo dos, ya que se indicó que promueve la respuesta inflamatoria lo que finaliza con la expresión de ERO y a su vez reducción de NO. Puesto que estas

alteraciones favorecen el desarrollo de la fibrosis cardiaca, como se describió anteriormente, el óxido nítrico y las especies reactivas de oxígeno contribuyen a la tensión del músculo cardiaco que está presente en esta enfermedad. Además, se menciona que la hiperinsulinemia provoca una disminución de la utilidad de glucosa, lo cual obliga al tejido cardiaco a buscar otras fuentes de energía que disminuyen la fabricación de ATP.

Sin embargo, en relación con los elementos patológicos de la primera fase de la miocardiopatía diabética se menciona la lipotoxicidad. Al abordar este tema se debe señalar que, en circunstancias fisiológicas normales, el corazón muestra una considerable flexibilidad de sustrato metabólico, utilizando energía de varios sustratos, como ácidos grasos libres (FFA), glucosa, cuerpos cetónicos, lactato y algunos aminoácidos para producir ATP, la fuente predominante de energía para la energía cardíaca. Las mitocondrias normalmente ocupan alrededor del veinte por ciento (20%) al treinta por ciento (30%) del volumen celular total de los cardiomiocitos. Típicamente, la fosforilación oxidativa mitocondrial produce más del noventa y cinco por ciento (95%) de ATP. El ciclo del ácido cítrico generalmente representa el cinco por ciento (5%) restante de ATP producido a partir de glucosa y lactato en el corazón. Sin embargo, en el contexto de la hiperglucemia, la resistencia a la insulina y la hipertrigliceridemia, hay una reducción en la capacidad del miocardio para utilizar la glucosa como fuente de energía y, posteriormente, cambia a FFA (Jia et al, 2018).

Por lo tanto, se describe que el ATP es el principal origen de energía de este órgano, a pesar de ello, existen otros elementos que se utilizan para esta misma función, como lo son los ácidos grasos libres cardiacos. No obstante, se dispone la gran mayoría del ATP de la vía de la fosforilación mitocondrial y en una porción menor lo ocupa el ciclo del ácido cítrico. Pese a lo cual, en situaciones donde exista un incremento en la glucosa, hiperinsulinemia o

una elevación de los triglicéridos se emplea los ácidos grasos libres como primera fuente de energía, ya que el músculo cardíaco no logra consumir la glucosa.

El intercambio de los ácidos grasos libres origina un entorno patológico, teniendo en cuenta que, como se explicó recientemente, estas moléculas son fuentes secundarias de energía y no la primordial. Sin embargo, el problema se agrava dado que el medio permite que la captación de FFA cardíacos supere la capacidad de oxidación de estas moléculas. Esto conduce a la acumulación de triglicéridos, esteatosis cardíaca y eventualmente a la muerte de los cardiomiocitos, lo que causa disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. El cambio de sustrato energético, debido a la reducción de la captación de glucosa mediada por insulina, también conduce a disfunción diastólica (Quinaglia et al, 2019).

En consecuencia, se describe como la Diabetes Mellitus está relacionada con el trastorno de ácidos grasos, a razón de que hay un reemplazo de la glucosa por FFA como el principal combustible para producir ATP. Además, los FFA se encuentran en mayor cantidad que los ácidos grasos que se oxidan, este desequilibrio desencadena depósitos de FFA en el tejido cardíaco lo cual es perjudicial ya que podría causar necrosis de estos, dando como resultado problemas en la movilidad adecuada de este órgano.

A pesar de ello, se ha mencionado como origen de energía terciario algunos componentes cetónicos, dado que la diabetes mellitus tipo dos a menudo se asocia con una cetogénesis disminuida debido a la resistencia sistémica a la insulina y la hiperinsulinemia. Las cetonas, como el B-hidroxibutirato, pueden desempeñar un papel clave en el mantenimiento de la homeostasis bioenergética en la miocardiopatía diabética, donde hay un uso reducido de glucosa cardíaca (Jia et al, 2018). Visto que la alteración de la glucosa e insulina tiene influencia sobre la generación de cetonas estas pueden ser utilizadas en

escenarios patológicos donde se requieran como fuentes de energía para mantener en funcionamiento el tejido cardíaco.

Por lo cual, se observa que en cuanto a la disfunción cardíaca existen varios mecanismos patológicos vinculados a la Diabetes Mellitus grado dos, a lo largo de esta investigación se ha mencionado varias vías que finalizan en este trastorno, desde los factores que estimulan la rigidez cardíaca a partir del depósito de colágeno como rutas bioquímicas más especializadas, sin embargo, están interconectados en algún punto, ya sea que un componente preceda a otro o que necesiten trabajar en conjunto para que se ocasione la lesión en el tejido cardíaco. El daño que ocasiona el metabolismo irregular de los ácidos grasos no es la excepción.

Bajo esta premisa se refiere que entre los intermediarios de esta vía se encuentran las ceramidas y el diacilglicerol, los cuales generan especies reactivas de oxígeno, que su vez producen estrés oxidativo y apoptosis de las células miocárdicas. También promueven el desacoplo mitocondrial e incremento en el consumo de oxígeno reduciendo la eficiencia miocárdica. El diacilglicerol en los miocitos afecta el metabolismo de la glucosa, a través de la activación de PKC, disminuyendo la señalización de la insulina y la producción de óxido nítrico. Por otro lado, la ceramida activa a la PKC e inhibe la señalización de Akt metabólica de la insulina la cual atenúa la translocación de GLUT 4 y el consumo de glucosa estimulada por insulina (Navarro-Solano y Vinocour-Fornieri, 2018).

De este modo se indica que estas dos moléculas mencionadas activan a las especies reactivas de oxígeno, las cuales se mencionó anteriormente, ocasionan estrés oxidativo y la muerte programada de las células en el miocardio. Además, provocan un desequilibrio anormal del gasto de oxígeno provocando una disminución de la contracción del miocardio.

Sin embargo, el diacilglicerol impulsa a PKC para que exista una reducción de la insulina y NO. Por el otro lado, las ceramidas, igualmente estimulan a PKC, pero estas actúan sobre GLUT4.

No obstante, las proteínas unidas a ácidos grasos, los cuales son usados como sustratos por la mitocondria para generar adenosina trifosfato (ATP), pueden ser almacenados y estimulan a los receptores activados por proliferador de peroxisoma alfa (PPAR-alfa), el cual promueve la transcripción de genes que codifican proteínas para la utilización de ácidos grasos libres. PPAR- α se expresa en niveles elevados en el corazón y pueden afectar directamente la oxidación de ácidos grasos libres a nivel mitocondrial. La sobreexpresión de PPAR-alfa en los cardiomiocitos causan disminución de la captación de calcio por el retículo sarcoplásmico, hipertrofia del ventrículo izquierdo, disfunción sistólica y aumento de la expresión de péptidos natriuréticos tipo B (Navarro-Solano y Vinocour-Fornieri, 2018).

Por tanto, se describe cómo estas sustancias se unen a los ácidos grasos para formar ATP e incitar a los receptores lo cual es mediado por PRAR-alfa. Estas moléculas se incrementan a nivel cardíaco y provoca un desbalance en la oxidación de ácidos grasos en la estructura celular, la mitocondria. Una cantidad elevada de PRAR-alfa ocasiona una serie de repercusiones negativas en las células cardiacas, como consecuencia de este estado no fisiológico, reducirían a cambios tanto estructurales como bioquímicos dándole paso a enfermedades potencialmente mortales.

En conclusión, la lipotoxicidad que se desarrolla en un medio anómalo como lo es la miocardiopatía diabética se acompaña de terceros para ocasionar el impacto negativo que tiene sobre los diferentes tejidos que componen el corazón. Entre ellos se mencionan varias vías que activan otros factores que están implicados en esta primera etapa de la enfermedad,

considerando que con anterioridad se indicó que la alteración de ácidos grasos coincide en varias rutas del mecanismo fisiopatológico con otros componentes de esta fase, como por ejemplo el estrés oxidativo, glucotoxicidad y resistencia a la insulina.

Sin embargo, hay otras circunstancias que promueven la evolución de esta enfermedad, entre ellas se menciona la respuesta inflamatoria, la participación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso periférico.

En cuanto a la inflamación que se desencadena por esta enfermedad se ha descubierto que existe una respuesta proinflamatoria desadaptativa en el desarrollo de miocardiopatía diabética. El sistema inmunológico innato, es decir, neutrófilos, mastocitos, células dendríticas, macrófagos y eosinófilos, está involucrado. La activación y expresión de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa, las interleucinas seis y ocho, la proteína quimiotáctica de monocitos uno, la molécula de adhesión uno, la molécula de adhesión intercelular uno y la molécula de adhesión de células vasculares uno, contribuyen al estrés oxidativo cardíaco, la remodelación y la fibrosis, y disfunción diastólica. La expresión de citocinas está regulada por el factor de transcripción nuclear, NF- κ B. Por último, el receptor tipo Toll-cuatro también desempeña un papel importante en el desencadenamiento del aumento de NF- κ B, respuestas proinflamatorias e inmunitarias innatas. Estas respuestas proinflamatorias ocurren en diferentes poblaciones de células cardíacas, incluidas células endoteliales coronarias y de músculo liso, así como fibroblastos y cardiomiocitos (Jia et al, 2018).

De tal manera se observa la participación anormal del sistema inmune, principalmente el innato, quien estimula varias células proinflamatorias antes mencionadas las cuales colaboran con factores involucrados en el desarrollo de la fisiopatología de la miocardiopatía diabética. Además, se menciona que existe una relación entre las citocinas, el factor de

transcripción nuclear NF- κ B y el receptor Toll-cuatro, dado que se ha notado que incrementan esta respuesta por parte del sistema inmune. En consecuencia, distintas células del tejido cardíaco y fibroblastos sufren cambios por parte de este mecanismo de inflamación.

Por lo tanto, las células que favorecen la inflamación intervienen en distintas alteraciones cardíacas producto de un estado hiperglucémico, las cuales al final concluyen en una reducción de la capacidad de bombeo de este órgano.

Sin embargo, otra variable que se encuentra presente en este proceso fisiopatológico es la neuropatía autónoma y el papel del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), dado que la alteración del metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina estimulan una actividad simpática excesiva relacionada con la hipertrofia y la fibrosis cardíaca. A largo plazo, se produce una denervación simpática cardíaca, hecho que altera la señalización betaadrenérgica y reduce la contractilidad miocárdica, además de alterar la cinética de relajación y distensibilidad diastólica. El miocardio en un paciente diabético también presenta sobrerregulación del RAAS y endotelina local (Quinaglia et al, 2019).

Por lo que se demuestra la actividad que ejerce estos sistemas en el desarrollo de la remodelación cardíaca, donde participan en el agrandamiento de la pared del corazón. La exuberante respuesta del sistema nervioso simpático provoca daño a las estructuras nerviosas de este ocasionando en una disminución del dinamismo del músculo cardíaco. Asimismo, se observa que hay un desequilibrio en la producción de hormonas del RAAS en pacientes de larga data con esta enfermedad.

En resumen, en la primer fase del proceso fisiopatológico de la enfermedad que se produce en el miocardio como consecuencia de un estado hiperinsulinémico como lo es la Diabetes Mellitus tipo dos se destacan varios elementos, como por ejemplo, la elevación anormal de la glucosa sanguínea, la resistencia a la insulina, el aumento de ácidos grasos

como primer fuente de energía cardíaca, el estado de inflamación, la colaboración con el estrés oxidativo, la respuesta irregular del sistema renina angiotensina aldosterona y el sistema nervioso. Todos estos factores confluyen en la modificación del tejido cardíaco de los pacientes con este diagnóstico.

No obstante, estos factores son el principio de otras alteraciones que estimulan esta enfermedad, dado que esta serie de cambios al pasar el tiempo conlleva a una segunda fase que podrían ser potencialmente mortal si no se da el tratamiento oportuno.

La segunda etapa de la miocardiopatía diabética se caracteriza por hipertrofia del ventrículo izquierdo, remodelado cardíaco, disfunción diastólica cardíaca avanzada y la consiguiente aparición de indicaciones clínicas de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección normal. Con la progresión de la miocardiopatía diabética, la disfunción diastólica y la distensibilidad cardíaca reducida pueden coexistir con la disfunción sistólica, lo que lleva a una fracción de eyección reducida, un rendimiento previo a la expulsión prolongado, una cámara del ventrículo izquierdo agrandada, un período de expulsión más corto y, esto último, una mayor resistencia y presión al llenado (Jia et al, 2018).

Una vez que se ha expuesto las variaciones iniciales de esta enfermedad se pueden observar que las alteraciones que se producen en esta etapa secundaria son consecuencia de no rectificar el estado anormal del metabolismo de la glucosa, ya que se menciona que el tejido cardíaco sufre de remodelación (la cual estaba presente en la fase anterior) y la disfunción sistólica evolucionan. Además, al contrario de la primera fase se observan manifestaciones clínicas de una insuficiencia cardíaca, sin embargo, aún mantiene la fracción de eyección normal. Si bien al principio se conserva la fracción de eyección tiende a ir disminuyendo, también produce problemas en la actividad cardíaca.

Por lo tanto, es importante mencionar cómo se desarrolla la hipertrofia ventricular en el contexto de la miocardiopatía diabética, la cual es el resultado de la resistencia a la insulina y el crecimiento celular en respuesta a la hiperinsulinemia, por medio de la unión al receptor del factor uno del crecimiento similar a la insulina y a través de vías de la señalización del fosfatidilinositol tres-quinasa (PI3K) (Navarro-Solano y Vinocour-Fornieri, 2018).

En consecuencia, se define como hipertrofia ventricular (HV) al estado que ocasiona el trastorno de insulina y la participación de diferentes componentes bioquímicos en los cardiomiocitos, los cuales sufren un aumento patológico de su tamaño.

Sin embargo, se hace hincapié a que este fenómeno afecta principalmente al ventrículo izquierdo, ya que como se mencionó con anterioridad, en la siguiente etapa de la fisiopatología de la miocardiopatía presente en los pacientes diabéticos se afecta esta estructura. Dado que se cree que la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) está presente en hasta el setenta por ciento (70%) de los pacientes con Diabetes Mellitus grado dos. Además, es un fuerte predictor independiente de muertes y eventos cardiovasculares; es incluso peor que la enfermedad coronaria de triple vaso. La razón por la cual la HVI es tan adversa es porque es anterior a muchos eventos cardiovasculares diferentes, es decir, la HVI es intrínsecamente arritmogénica y causa muerte súbita, impide el llenado del ventrículo izquierdo y conduce a insuficiencia cardíaca diastólica, reduce la reserva de perfusión coronaria; causa isquemia y causa agrandamiento de la aurícula izquierda que conduce a fibrilación auricular (FA) y accidentes cerebrovasculares cardioembólicos (Brown et al, 2017).

Por tanto, la HVI es una alteración que se observa en la mayoría de los pacientes diabéticos y provoca modificaciones en el movimiento fisiológico cardíaco. Además, estimula eventos que inducen arritmias, predispone insuficiencia cardíaca y reduce el flujo

sanguíneo, lo cual promueve la hipertrofia de la aurícula cardíaca que finaliza en una arritmia potencialmente letal como lo es la fibrilación auricular. Como consecuencia de estos acontecimientos se generan eventos cerebrovasculares y la muerte.

Además, en relación a los accidentes cerebrovasculares y la miocardiopatía diabética es importante comprender que los casos de eventos cerebrovasculares (ECV) son solo una fracción visible de la población de riesgo, mientras el número de personas con Diabetes Mellitus tipo dos sigue creciendo y la prevalencia de ECV es cinco veces mayor en personas con diabetes en comparación con la población general, por lo tanto, resulta prioritario identificar los fármacos capaces de disminuir la mortalidad y la morbilidad por ECV (Dieuzeide et al, 2018). De este modo, se expone que los pacientes diagnosticados con esta enfermedad tienen mayor probabilidad de tener secuelas a nivel de la circulación cerebral en comparación con las personas que no poseen este trastorno. Igualmente, se señala la trascendencia de elegir apropiadamente los medicamentos para disminuir el riesgo de sufrir un ECV.

Por lo cual, teniendo en cuenta lo antes expuesto, la Diabetes Mellitus estimula una cadena de modificaciones de la estructura del corazón, en especial el miocardio. Entre ellos se pueden mencionar la hipertrofia del ventrículo izquierdo y la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, estos trastornos provocan la aparición de complicaciones en otros tejidos, ya que sin el control adecuado podría afectar como, por ejemplo, la circulación sanguínea cerebral. Dado a esta situación es primordial que el médico les ofrezca a los pacientes opciones terapéuticas que eviten o retrasen estas complicaciones.

Además, los médicos deben ser capaces de relacionar y comprender sobre el desarrollo de esta enfermedad ya que debido a la fisiopatogenia de la enfermedad y su correlación con otros elementos que comprenden el síndrome metabólico (obesidad,

hipertensión y dislipidemia), que conllevan a un estado inflamatorio crónico, el riesgo cardiovascular es inminente, por lo que surge la necesidad de nuevos fármacos que tengan un efecto pleiotrópico debido a su mecanismo de acción, apuntando a distintas dianas terapéuticas en el síndrome metabólico (García-Arias et al, 2018). De modo que hay que tomar en cuenta muchas circunstancias enlazadas a la miocardiopatía diabética las cuales deben ser consideradas al momento de elegir el medicamento hipoglicemiante ideal para cada individuo con este diagnóstico.

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, entre los nuevos fármacos que se han lanzado al mercado se encuentran los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo dos. Este medicamento ha sido la causa de muchos debates entre expertos de este tema, dado que se esperaba que con la introducción de este como terapia farmacológica lograría reducir los efectos secundarios de las otras alternativas ya existentes.

Sin embargo, se descubrió que en pacientes con Diabetes Mellitus tipo dos los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) reducen el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y el riesgo de eventos renales adversos graves, beneficios que no se observan con otros fármacos antihiper glucémicos (Packer et al, 2020). Dado a estas ventajas en comparación con otros agentes hipoglicemiantes en los pacientes diabéticos es que se han realizado varias investigaciones muy importantes alrededor de todo el mundo sobre estos fármacos.

Por lo tanto, en vista de que es un hipoglucemiante relativamente innovador en este medio es primordial identificar el mecanismo de acción de este fármaco más específicamente en el tejido muscular del corazón, el cual es el fin de este estudio.

Inicialmente, como se señaló con anterioridad la glucosa es una fuente de energía clave para las células, no obstante, las capas de la membrana de las células lipídicas son

impermeables a las moléculas de glucosa hidrófilas, lo que hace que los transportadores de glucosa facilitadores (GLUT) o los cotransportadores de sodio-glucosa (SGLT) sean necesarios para que la glucosa entre en las células. En 1960, Crane propuso que la absorción de glucosa estaba acoplada al transporte de sodio y que el SGLT impulsaba la entrada de glucosa acoplada a sodio a través del gradiente de sodio, que es mantenido por la trifosfatasa basolateral de sodio/potasio-adenosina. El papel fundamental de los riñones en la regulación y el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa se ha apreciado durante más de un siglo, pero solo recientemente se ha convertido en un objetivo terapéutico en pacientes con Diabetes Mellitus grado dos. En condiciones fisiológicas, los glomérulos filtran cada día aproximadamente ciento ochenta (180) gramos de glucosa y normalmente el SGLT los reabsorbe por completo (Zelniker y Braunwald, 2018).

Es así como se indica que los cotransportadores de sodio-glucosa son necesarios para lograr introducir glucosa a las diferentes células del organismo. Además, se señala el mecanismo de como este cotransportador ingresa a la célula, dado que al llevar dos moléculas las cuales son sodio y glucosa a la misma vez utilizan el gradiente de sodio por medio de un componente que se llama bomba de sodio-potasio.

Adicionalmente, se menciona que a pesar de que los riñones tienen la función de regularizar y vigilar el equilibrio de la glucosa en el cuerpo se han incluido como una de las metas terapéuticas en los últimos años. También, se señala que estos cotransportadores de sodio-glucosa absorben a totalidad los ciento ochenta gramos de glucosa que se filtran en la red de vasos sanguíneos pequeños en el riñón.

No obstante, en relación con los cotransportadores de sodio y glucosa se menciona que los dos más conocidos son SGLT1 y SGLT2, los cuales están codificados por genes de la familia SLC5A. El SGLT2 es un transportador de alta capacidad y baja afinidad que se

expresa casi exclusivamente en la porción contorneada inicial (segmento S1) del túbulo proximal, que representa el 90% de la glucosa reabsorbida. La glucosa residual es reabsorbida por SGLT1, un transportador de baja capacidad y alta afinidad, al final de la pars convoluta y pars recta (segmentos S2 / S3) del túbulo proximal. Los pacientes con Diabetes Mellitus grado dos expresan un número significativamente mayor de SGLT2 en el túbulo proximal que los individuos sanos. En consecuencia, la reabsorción de glucosa del filtrado glomerular aumenta mucho en estos pacientes. Cuando la concentración de glucosa en plasma supera un umbral (doscientos a doscientos cincuenta miligramos / cien mililitros), el SGLT se satura y la glucosa se excreta en la orina; la inhibición de SGLT2 reduce intencionadamente este umbral (Zelniker y Braunwald, 2018).

De este modo, se describen los cotransportadores que tienen más información de sus acciones en el organismo. Por un lado, se menciona al SGLT2, el cual tiene una mayor capacidad en comparación al SGLT1. Además, se indica que el cotransportador tipo dos se manifiesta mayormente el segmento S uno de túbulo contorneado proximal del riñón y el tipo uno se encuentra en los segmentos S dos y tres en personas aparentemente sanas. Sin embargo, en pacientes diabéticos los SGLT2 se hallan en cantidades elevadas en el túbulo proximal, por lo cual permite que la reabsorción de glucosa se incremente. Se indica que cuando la cantidad de glucosa en sangre sobrepasa aproximadamente los doscientos cincuenta gramos sobre cien mililitros estos cotransportadores de sodio y glucosa tipo dos alcanzan su máxima capacidad y la glucosa se elimina por la orina.

Además, se menciona que cuando se sobrepasa este nuevo umbral aparece glucosa en la orina, en relación con este evento se indica que la inhibición de los transportadores SGLT2 produce una reabsorción máxima de glucosa de alrededor de cincuenta por ciento de la glucosa filtrada, es decir, noventa gramos de glucosa al día en lugar de ciento ochenta

gramos. Esto sugiere que la capacidad de reabsorción de glucosa de los transportadores SGLT1 puede estar incrementada de manera compensatoria (Mehta et al, 2015).

Por lo cual, al no activarse estos cotransportadores se reduce la reabsorción de la glucosa alrededor de la mitad en comparación a un entorno fisiológico. Además, se menciona que los SGLT1 aumentan su capacidad de absorción como resultado de este mecanismo.

De esta manera, se señala sobre el origen de los cotransportadores de sodio-glucosa y sus acciones en el riñón de personas sanas y diabéticas. Sin embargo, teniendo en cuenta lo antes citado, se indica el mecanismo de acción de estos fármacos, el cual es aumentar la glucosuria por medio de la inhibición de cotransportador de sodio-glucosa (SGLT2) a nivel de túbulo proximal renal (Chaves-Solano y Bolaños-Rodríguez, 2017). De forma que estos medicamentos actúan sobre los SGLT2 presentes en la estructura mencionada del riñón con el fin de elevar la cantidad de glucosa que se excreta por la orina.

En adición al mecanismo de acción de este fármaco, se indica que estas sustancias poseen una molécula que se llama florizina, la cual está compuesta por un anillo de glucosa que se une a los SGLT2 vía O-glucósido a dos anillos fenol. Los inhibidores selectivos de SGLT2 tienen una sustitución del ligando O por uno C, lo que le proporciona resistencia a la beta glucosidasa e incrementa su biodisponibilidad, confiriéndoles mayor vida media. En la actualidad existen tres inhibidores de SGLT2 aprobados por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA por su nombre en inglés) y en Europa (dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina); mientras que en Asia se han aprobado tofogliflozina y luseogliflozina (García-Arias et al, 2018).

Por lo tanto, estos agentes para lograr inhabilitar los cotransportadores de sodio y glucosa necesitan florizina para ligarse a estos con el cometido de desencadenar su inhibición. Asimismo, se menciona que para obtener una semivida más prolongada necesita

aumentar su biodisponibilidad y aumentar su resistencia a la beta glucosidasa mediante el intercambio que se indicó anteriormente.

No obstante, en el mercado actual se manejan varias presentaciones dependiendo de las regiones en el mundo, por ejemplo, se indicó que la tofogliflozina y luseogliflozina sólo se encuentran en el continente de Asia.

Este grupo de medicamentos al impedir que los cotransportadores de sodio-glucosa tipo dos realicen sus acciones posibilita que se reduzca la reabsorción de glucosa a la mitad aproximadamente y la restante sea eliminada por la orina como se explicó recientemente. Por lo cual, este efecto beneficia al objetivo principal de este medicamento, el cual es disminuir la glucosa plasmática, dado que el mecanismo por el que los inhibidores de SGLT2 favorecen el control glucémico es el incremento de la excreción de la glucosa y mediante la disminución de la glucotoxicidad, lo que favorece la sensibilización en los tejidos periféricos (García-Arias et al, 2018). De esta manera se observa que la expulsión de glucosa por medio de la orina presente en estos pacientes por el fármaco ayuda a la regulación óptima de los niveles de glucosa en el organismo y permite que la glucosa llegue a los tejidos del resto del cuerpo.

Asimismo, esta excreción urinaria de glucosa conlleva a una pérdida entre doscientos cuarenta y trescientos veinte kilocalorías diarias que ocasiona un déficit calórico en el organismo. Este mecanismo puede ser el eje central de los efectos de este grupo de fármacos en el control glucémico de los pacientes (Ortiz et al, 2018). Por lo cual, como consecuencia de la glucosuria se desencadena una pérdida de calorías favoreciendo la regulación de la glucosa plasmática.

Sin embargo, existen más efectos fisiológicos de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo dos, los principales son: retraso del vaciamiento gástrico, aumento de la saciedad, bloqueo de la reabsorción de glucosa en el riñón, con aumento de la glucosuria

(Dieuzeide et al, 2018). De modo que el mecanismo de acción de estos medicamentos está relacionado con la absorción de la glucosa nuevamente por parte del tejido renal y con esto la elevación de la eliminación de esta por orina; además, se menciona la influencia de estos fármacos sobre la motilidad gástrica y la saciedad.

Teniendo claro como los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo dos funcionan para lograr su meta principal que es reducir los niveles de glucosa plasmática circulantes en los diferentes tejidos es importante comparar estos fármacos con otros anti hiperglucemiantes que debido a su lanzamiento al mercado se consideran como “nuevos hipoglicemiantes”.

Por lo tanto, en un metaanálisis en el cual se incluyó un total de doce ensayos controlados con placebo donde participaron ochenta y siete mil ciento sesenta y dos (87162) colaboradores entre el año 2013 al 2017 se evaluó las siguientes clases de medicamentos antidiabéticos: agonistas GLP uno (cuatro estudios evaluaron lixisenatida, liraglutida, semaglutida y exenatida en treinta y tres mil cuatrocientos cincuenta y siete individuos), inhibidores de DPP cuatro (tres estudios evaluaron alogliptinaa, saxagliptina y sitagliptina en treinta y seis mil quinientos cuarenta y tres personas) e inhibidores de SGLT dos (dos estudios calificaron a empagliflozina y canagliflozina en diecisiete mil ciento sesenta y dos pacientes). Las poblaciones de estudio tenían una edad media de 60,3 a 65,5 años, con una preponderancia masculina (60,7% a 71,6%) y una duración media de Diabetes Mellitus tipo dos que oscilaba entre 7,2 y 13,9 años (Kramer et al, 2018).

En esta investigación se compararon a estos tres grupos de medicamentos considerados como los nuevos hipoglicemiantes con base en estudios científicos donde se califican sus efectos farmacológicos en los pacientes diabéticos grado dos. El número de

individuos que se sometió a estudio fue grande, entre los cuales las edades que más se repetían eran entre los sesenta a los sesenta y cinco años con predominio masculino. Además, poseían un promedio de siete a trece años de tener el diagnóstico de Diabetes Mellitus grado dos. Por lo cual, con esta investigación se esperaba obtener resultados que demostraran cual fármaco tenía más beneficios para este grupo de pacientes.

De acuerdo con los resultados de este estudio se observó que, en el análisis agrupado de los nueve ensayos, la adición de la nueva medicación hipoglucemiante tiene un efecto neutral en la incidencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca (RR: 0,89; IC del 95%: 0,74 a 1,08) en comparación con placebo, con una heterogeneidad significativa entre los estudios ($I^2 = 85\%$; $p < 0,0001$) (Kramer et al, 2018). Por tanto, en este grupo de pacientes diabéticos se demostró que al agregar este nuevo tratamiento antihiper glucémico era un factor protector y disminuye el riesgo de presentar mayor cantidad de ingresos a los centros hospitalarios por insuficiencia cardíaca.

Además, en relación con los análisis de metarregresión se mostró que no hubo asociación entre la reducción del riesgo de insuficiencia cardíaca y la disminución de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en los ensayos ($p = 0,59$) (Kramer et al, 2018). De modo que se observó que los medicamentos implicados en esta investigación no son capaces de descender el riesgo de insuficiencia cardíaca ni la HbA1c.

No obstante, en cuanto a los resultados de los estudios de cada grupo de fármacos se encontró que el análisis agrupado de los cuatro ensayos que incluían agonistas de GLP uno, esta clase de medicamentos no se asoció con una reducción de la hospitalización por insuficiencia cardíaca (RR: 0,94; IC del 95%: 0,84 a 1,04) sin que se observa heterogeneidad

entre los estudios ($I^2 = 0\%$; $p = 0,74$) (Kramer et al, 2018). Es así como al estudiar las diferentes investigaciones relacionadas a este grupo de medicamentos se observó que no ejerce una disminución del número de internamientos por insuficiencia cardíaca.

De manera similar, se realizó el análisis agrupado de los tres ensayos que evaluaron los inhibidores de DPP-4, el cual también mostró un efecto neutral sobre la hospitalización incidente por insuficiencia cardíaca (RR: 1,11; IC del 95%: 0,95 a 1,30) sin heterogeneidad significativa entre los estudios ($I^2 = 42,2$; $p = 0,17$) (Kramer et al, 2018). Tomando en cuenta lo anterior mencionado, según el riesgo relativo obtenido se determina que no existe un vínculo entre el uso de estos medicamentos y los números de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, siendo información de fuentes muy confiables.

Finalmente, se aplicó el mismo criterio, pero en el tercer conjunto de fármacos restantes, sin embargo, en contraste con los efectos neutrales observados para los inhibidores de GLP uno y DPP cuatro, los análisis agrupados de los dos ensayos con inhibidores de SGLT2 mostraron una reducción significativa en la incidencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca (RR: 0,56; IC del 95%: 0,41 a 0,77). Aunque se observó cierta heterogeneidad ($I^2 = 70,2\%$; $p = 0,067$), ambos estudios individualmente mostraron una reducción significativa en el riesgo de este resultado (Kramer et al, 2018). Así pues, se determina que los inhibidores del SGLT2 según el riesgo relativo conseguido son factores protectores contra la insuficiencia cardíaca, logrando descender la cantidad de internamientos por esta enfermedad.

Por lo cual, este metaanálisis establece que los inhibidores de SGLT2 produjeron la mayor reducción del riesgo en comparación con el placebo (RR: 0,56; IC del 95%: 0,43 a 0,72). Además, los inhibidores de SGLT2 se asociaron con una reducción significativa en el

riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca en comparación con los agonistas de GLP uno (RR: 0,59; 95% CI: 0,43 a 0,79); y los inhibidores de DPP cuatro (RR: 0,50; 95% CI: 0,36 a 0,70) (Kramer et al, 2018). Por tanto, se señala que estos medicamentos son protectores y disminuyen el riesgo de insuficiencia cardiaca, además, se reafirma que en cuanto a los otros conjuntos de nuevos hipoglicemiantes posee la capacidad de descender el riesgo de dicha enfermedad, mientras que los otros fármacos no pueden realizar esto.

De modo que la clasificación de las clases reveló una probabilidad del 99,6% de que los inhibidores de SGLT2 sean el tratamiento óptimo para reducir el riesgo de este resultado, seguidos de los agonistas de GLP uno (0,27%) y los inhibidores de DPP cuatro (0,1%) (Kramer et al, 2018). Dado que los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo dos posee efectos beneficiosos sobre la insuficiencia cardiaca que es parte de las patologías cardiovasculares presentes como consecuencia de la Diabetes Mellitus grado dos se recomienda como la medicación ideal para reducir el número de esta enfermedad. Sin embargo, según los resultados encontrados el siguiente régimen terapéutico farmacológico son los agonistas de GLP uno y por último los inhibidores de DPP cuatro.

Sin embargo, en cuanto a la ventaja cardiovascular de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo dos sobre los agonistas de GLP uno se encuentra otro metaanálisis el cual valora la prevención de los principales efectos adversos cardiovasculares en personas diabéticas tipo dos, donde se incluyeron a setenta y siete mil doscientos cuarenta y dos (77242) pacientes en total, los cuales se obtuvieron de ocho estudios, cuarenta y dos mil novecientos veinte (42920) en ensayos de agonistas de GLP uno y treinta cuatro mil trescientos veintidós (34322) en ensayos de inhibidores de SGLT2 (Zelniker et al, 2019). De esta manera se analizó estos ensayos para valorar las acciones que poseen ambos fármacos sobre la precaución de la enfermedad del tejido cardiaco que es provocada por el estado

hiperglucémico anormal de la Diabetes Mellitus como consecuencia de este metaanálisis se encontraron los siguientes resultados.

Inicialmente, se halló que ambas clases de fármacos redujeron los efectos adversos cardiovasculares en una magnitud similar con agonistas de GLP uno reduciendo el riesgo en un doce por ciento (12%) (índice de riesgo [HR], 0,88; IC del 95%, 0,84–0,94; $P < 0,001$) y los inhibidores de SGLT2 en un once por ciento (11%) (HR, 0,89; IC del 95%, 0,83-0,96; $P = 0,001$) (Zelniker et al, 2019). Por lo tanto, según el riesgo relativo de los dos medicamentos se encontró que son factores protectores y reducen la aparición de los principales enfermedades cardiovasculares.

Además, para ambas clases de fármacos, este efecto del tratamiento se limitó a una reducción del catorce por ciento (14%) en aquellos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (HR, 0,86; IC del 95%, 0,80-0,93; $P = 0,002$), mientras que no se observó ningún efecto en pacientes sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida. (HR, 1.01; IC del 95%, 0.87-1.19; $P = 0.81$; P interacción, 0.028) (Zelniker et al, 2019). De modo que el riesgo relativo indica que los dos medicamentos disminuyen el riesgo cardiovascular en los pacientes con diagnóstico de enfermedad aterosclerótica mientras que el grupo de pacientes sin este trastorno no se demostró algún descenso del efecto.

Por otro lado, en cuanto a los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo dos (SGLT2) se mostró que redujeron la hospitalización por insuficiencia cardíaca en un treinta y uno por ciento (31%) (HR, 0,69; IC del 95%, 0,61–0,79; $P < 0,001$), mientras que los agonistas de GLP uno no tuvo un efecto significativo (HR, 0,93; IC del 95%, 0,83–1,04; $P = 0,20$) (Zelniker et al, 2019). Dado los riesgos relativos de ambos estudios se establece que los inhibidores del SGLT2 tienen la capacidad de disminuir la cantidad de internamientos

por insuficiencia cardíaca, sin embargo, el otro grupo de fármacos no tuvo el mismo efecto, ya que no logró mostrar que fuera un factor preventivo.

En conclusión, los agonistas de GLP uno y los inhibidores de SGLT2 reducen los principales efectos adversos cardiovasculares ateroscleróticos en un grado similar en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, mientras que los inhibidores de SGLT2 tiene un efecto más marcado en la prevención de la hospitalización por insuficiencia cardíaca y progresión de la enfermedad renal. Sus distintos perfiles de beneficios clínicos deben tenerse en cuenta en el proceso de toma de decisiones al tratar a pacientes con diabetes mellitus tipo dos (Zelniker et al, 2019).

De este modo se observa que ambos metaanálisis incluidos en esta investigación llegan a la misma conclusión de que los inhibidores de SGLT2 tienen mayores beneficios sobre la enfermedad cardiovascular principalmente la insuficiencia cardíaca, dado que se demostró que puede descender la cantidad de hospitalizaciones por esta enfermedad. No obstante, los GLP uno y los DPP cuatro a pesar de no tener efectos sobre los internamientos, pueden reducir el riesgo cardiovascular que provoca la Diabetes Mellitus tipo dos.

No obstante, en otra investigación donde se comparó los efectos cardiovasculares de cuatro estudios donde valoraron nuevamente a los tres grupos de medicamentos hipoglicemiantes (agonistas GLP uno, inhibidores de la DPP cuatro y los inhibidores de SGLT2) se obtuvo que en relación con la seguridad cardiovascular de los nuevos fármacos basados en incretinas e inhibidores de SGLT2 ha sido demostrada de manera consistente, y existe sólida evidencia de que al menos cuatro agentes antidiabéticos (empagliflozina, liraglutida, semaglutida y canagliflozina) disminuyen el riesgo de eventos cardiovasculares en las personas con Diabetes Mellitus tipo dos. En conjunto, empagliflozina y liraglutida alcanzaron una reducción de los principales eventos adversos cardiovasculares de catorce por

ciento (14%) y trece por ciento (13%), respectivamente, en pacientes con alto riesgo de eventos, es decir, que mostraron efecto cardioprotector (Dieuzeide et al, 2018).

De esta manera se describe que tanto los inhibidores del SGLT2 como los análogos del GLP1 reducen el riesgo cardiovascular que se desarrolla por la Diabetes Mellitus grado dos. Además, se observó que ambos logran descender significativamente la aparición de enfermedades cardiovasculares en pacientes con factores de riesgo, por lo tanto, se considera que estos agentes son factores protectores.

Por otra parte, los estudios con las tres clases de nuevos antidiabéticos evidenciaron algunas señales específicas en el perfil de seguridad: saxagliptina se asoció con aumento de las internaciones por insuficiencia cardíaca; y en los pacientes tratados con canagliflozina hubo mayor incidencia significativa de amputaciones en miembros inferiores. El más alto, el riesgo absoluto de amputación ocurrió entre pacientes que tenían antecedentes de amputación o enfermedad vascular, pero el riesgo relativo de amputación con canagliflozina en comparación con el placebo fue similar en estos subgrupos (Dieuzeide et al, 2018).

Por tanto, los inhibidores de DPP cuatro demostraron tener una elevación del número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en comparación a los otros grupos de fármacos. No obstante, la canagliflozina, el cual pertenece a la familia de los inhibidores del SGLT2, reveló que tiene resultados superiores en cuanto a el número de amputaciones de miembros inferiores. Este medicamento tuvo la cifra más alta en el conjunto de pacientes con historia de amputación previa o patología vascular, mientras tanto, con el grupo placebo no se encontraron diferencias.

Además, se encontró que en cuanto a semaglutida, en comparación con placebo mostró un aumento significativo del riesgo de retinopatía diabética. El incremento de retinopatía diabética con semaglutida podría estar asociado a grandes reducciones tempranas

de hemoglobina glicosilada, que se observaron principalmente en sujetos con antecedentes de retinopatía diabética preexistente al inicio del estudio. En otro estudio, no se observó desequilibrio en los eventos de retinopatía diabética para semaglutida frente a los comparadores (Dieuzeide et al, 2018).

La semaglutida demostró que tiene mayor probabilidad de generar retinopatía diabética dado que hay una teoría en la cual estos agentes disminuyen drásticamente los niveles de hemoglobina glicosilada, sin embargo, en otra investigación no se encontró diferencias sobre la retinopatía diabética.

En este análisis se observó que en relación con los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo dos se redujo el riesgo cardiovascular que se encuentra en los pacientes con larga data de Diabetes Mellitus grado dos, lo cual es un factor cardioprotector, asimismo los análogos de GLP1 demostraron el mismo efecto.

Además, en cuanto a los efectos cardiovasculares que provocan estos agentes farmacológicos se halló que la saxagliptina, el cual pertenece al grupo de los inhibidores de DPP4 aumentaba el riesgo de internamientos por insuficiencia cardiaca en comparación a los otros fármacos. Igualmente, la cangliflozina, un inhibidor de los SGLT2 aumenta la posibilidad de tener amputaciones si el paciente ya tenía amputaciones previas, sin embargo, no se observó este fenómeno en los pacientes que se comparaban con el grupo placebo. Finalmente, el análogo de GLP1, la semaglutida reportó aumentar los casos de retinopatía diabética.

Por lo cual, tomando en cuenta los otros metaanálisis mencionados con anterioridad y los resultados de este se muestra que todos coinciden en que los inhibidores del SGLT2 poseen efectos preventivos en cuanto al riesgo cardiovascular que provoca la Diabetes Mellitus tipo dos.

Sin embargo, en otra investigación se tomó a todos los pacientes con diabetes tipo dos a los que se prescribieron fármacos hipoglucemiantes durante el 2012 al 2015, los cuales fueron identificados en registros nacionales de Dinamarca, Noruega y Suecia. Los pacientes se dividieron en dos grupos: nuevos usuarios de dapagliflozina y nuevos usuarios de inhibidores de DPP4, calculado por características del paciente, comorbilidades y tratamiento farmacológico. En la cual se concluyó que la dapagliflozina se asoció con menores riesgos de eventos cardiovasculares y mortalidad por todas las causas en comparación con los inhibidores de DPP4 en un entorno clínico del mundo real y una amplia población de diabetes tipo dos (Persson et al, 2017). De este modo, se evidencia la superioridad de los inhibidores SGLT2 en comparación con el otro grupo de fármacos como se ha mostrado en investigaciones anteriores.

En adición, otro estudio observacional multinacional CVD-REAL mostró recientemente que el inicio de los inhibidores del cotransportador dos de sodio y glucosa se asoció con tasas significativamente más bajas de muerte e insuficiencia cardíaca en comparación con otros fármacos hipoglucemiantes. Este subanálisis del estudio CVD-REAL buscó determinar la asociación entre el inicio de inhibidor del SGLT2 frente a otros hipoglucemiantes en relación con las tasas de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Se utilizaron historias clínicas, reclamaciones y registros nacionales de EE. UU., Suecia, Noruega y Dinamarca para identificar a los pacientes con Diabetes Mellitus tipo dos que habían iniciado un tratamiento con inhibidores del SGLT2 o antihiperoglucemiantes. En total, se incluyeron doscientos cinco mil ciento sesenta (205160) pacientes. El inicio de este grupo de fármacos frente a hipoglicemiantes se asoció con un riesgo moderadamente menor de infarto del miocardio y accidente cerebrovascular. Estos hallazgos complementan los resultados de los ensayos de resultados cardiovasculares y ofrecen tranquilidad adicional

con respecto a los efectos cardiovasculares de los inhibidores del SGLT2, específicamente en lo que se refiere a los eventos isquémicos (Kosiborod et al, 2017).

De tal manera, se demuestra las ventajas de los efectos cardiovasculares de estos medicamentos frente a otros hipoglicemiantes convencionales dado que han mostrado tener protectores en situaciones donde exista isquemia.

Por lo tanto, debido a que este grupo de fármacos realizan estas acciones sobre el sistema cardiovascular es importante describir cuales son los efectos de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo dos (iSGLT2) en pacientes adultos de ambos sexos en relación con la miocardiopatía diabética como consecuencia de la Diabetes Mellitus tipo dos, los cuales se mencionan en estudios elaborados en América y Europa.

En cuanto a los efectos de este medicamento en el tejido cardiaco se dividen en metabólicos y hemodinámicos, dado que el fármaco va a interferir en las diferentes fases de la fisiopatología de la enfermedad.

Entre los efectos metabólicos que desencadena los inhibidores del SGLT2 en el miocardio se encuentra la glucosuria, ya que varios mecanismos provocan la excreción de glucosa por la orina generando disminución de la hemoglobina glicosilada, disminución de la glucotoxicidad cardiaca, pérdida de peso y eliminación de ácido úrico en orina. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa dos disminuye la hiperglucemia crónica promoviendo la excreción de glucosa a través de la orina y como consecuencia reduce los efectos cardíacos debido a la disminución de la glucotoxicidad, lo cual disminuye efectos nocivos como de los productos finales de la glicosilación avanzada y de radicales libres. Los estudios han demostrado que pueden producirse mejoras en la sensibilidad periférica a la insulina, así como en la función de las células beta pancreáticas, tras una reducción de la glucotoxicidad (Navarro-Solano y Vinocour-Fornieri, 2018).

De esta manera, al disminuir el efecto nocivo de la glucosa en las células miocárdicas se da como respuesta una mejoría en la contractibilidad cardiaca, reducción de endotelina uno y apoptosis de estas células, lo cual va a disminuir la rigidez cardiaca que se genera en la Diabetes Mellitus tipo dos.

La glucosuria relacionada con la inhibición de SGLT2 da como resultado una reducción de hemoglobina glicosilada independiente de insulina de aproximadamente 0,7 a 1,0% en pacientes diabéticos grado dos (Yuliya et al, 2017). De forma que la excreción de glucosa por orina logra un descenso importante de los niveles de la hemoglobina glicosilada y de esta manera colabora a reducir el ambiente toxico que genera las cantidades excesivas de glucosa.

No obstante, aunque es especulativo, la disminución de la hiperglucemia crónica al promover el mecanismo anteriormente descrito podría reducir los efectos cardíacos de la glucotoxicidad, reduciendo así el riesgo de insuficiencia cardíaca en estos pacientes con Diabetes Mellitus tipo dos de alto riesgo (Staels, 2017). Por lo cual, este medicamento disminuye la posibilidad de desarrollar una falla cardiaca como consecuencia de la Diabetes Mellitus grado dos.

Por lo cual, diferentes estudios han demostrado la acción de los inhibidores del SGLT2 sobre la fracción de glucosa que se adhiere a la hemoglobina. Por ejemplo, en el estudio EMPAREG se demostró que después de doce semanas, durante las cuales la terapia hipoglucemiante debía permanecer sin cambios, las diferencias medias ajustadas en el nivel de hemoglobina glicosilada entre los pacientes que recibieron empagliflozina y los que recibieron placebo fueron de 0,54 puntos porcentuales (IC del 95%, 0,58 a 0,49) en el grupo de diez miligramos y 0,60 puntos porcentuales (IC del 95%, 0,64 a 0,55) en el grupo de veinticinco miligramos. En la semana noventa y cuatro, las diferencias medias ajustadas en

el nivel de hemoglobina glucosilada entre los pacientes que recibieron empagliflozina y los que recibieron placebo fueron 0,42 puntos porcentuales (IC del 95%, 0,48 a 0,36) y 0,47 puntos porcentuales (95% IC, 0,54 a 0,41), respectivamente; en la semana doscientos seis, las diferencias fueron 0,24 puntos porcentuales (IC del 95%, 0,40 a 0,08) y 0,36 puntos porcentuales (IC del 95%, 0,51 a 0,20) (Zinman et al, 2015). Probando que la empagliflozina puede reducir estos niveles en comparación al grupo de placebo.

Además, en otra investigación en pacientes con Diabetes Mellitus tipo dos las dosis de empagliflozina de 2,5 a 100 miligramos incrementan la cantidad de glucosa excretada en la orina, disminuyen la concentración de glucosa plasmática y son bien toleradas. En pacientes con esta enfermedad los estudios controlados con placebo demostraron que la administración de empagliflozina durante veintisiete días a dosis de 1,5, 10 y 25 miligramos se relacionan con cantidad de glucosa excretada en la orina de 40.8, 77.1, 80.9 y 93.0 gramos, respectivamente (vs -2,1 gramos con placebo; $p < 0,0001$). El tratamiento con empagliflozina reduce la glucemia diaria promedio de manera dosis dependiente entre 35,28 y 45,72 miligramos sobre decilitros ($p < 0,01$ vs placebo), al mismo tiempo que disminuye la glucosa plasmática de ayuno entre 28,08 y 42,66 miligramos sobre decilitros ($p < 0,01$ vs placebo) (Mehta et al, 2015).

De tal manera, se demuestra que la empagliflozina no solo reduce los niveles de la hemoglobina glicosilada, sino que también actúa en otros lugares disminuyendo los niveles de glucosa, ya sea eliminando mayor cantidad por orina como se mencionó anteriormente, o descendiendo la glucosa en ayuno.

Sin embargo, en otros estudios de fase II realizados en pacientes con Diabetes Mellitus tipo dos, empagliflozina mejoró significativamente la hemoglobina glicosilada y otros parámetros relacionados con el control glucémico en monoterapia y en combinación

con metformina (Mehta et al, 2015). Por lo cual, el uso único de este fármaco o en combinación con otros hipoglicemiantes orales tiene un resultado beneficioso en la reducción de la glucotoxicidad.

Uno de los estudios más recientes sobre este medicamento es la investigación EMPEROR, en la cual se observó los cambios desde el inicio hasta las cincuenta y dos semanas en los valores de hemoglobina glucosilada, en el cual se documentó un riesgo relativo de 0,16 (0,25 a 0,08) y un intervalo de confianza de 95% (Packer et al, 2020). En consecuencia, se demostró que empagliflozina logró reducir la hemoglobina glicosilada en comparación con el placebo.

Por otro lado, en relación con la dapagliflozina, el estudio DAPA-LVH mostró que produce reducciones clínicamente significativas en la hemoglobina glicosilada. Los estudios también han demostrado que el tratamiento con inhibidores de SGLT2 mejora la sensibilidad a la insulina medida por la captación periférica de glucosa. Uno de estos estudios mostró que la eliminación de glucosa tisular mediada por insulina aumentó en aproximadamente un 18% con solo dos semanas de terapia con dapagliflozina. La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia se han asociado con un mayor riesgo de aterosclerosis e hipertrofia ventricular izquierda (Brown et al, 2017).

En este caso se observa como la dapagliflozina al igual que la empagliflozina provocan una disminución importante de la hemoglobina glicosilada, además, interfiere en la afinidad de insulina en los tejidos periféricos y desciende los niveles de insulina en sangre. De esta manera el riesgo de algunas enfermedades cardiovasculares se debilita.

Por otra parte, en la investigación DECLARE-TIMI 58 los pacientes que estaban en el grupo que recibían dapagliflozina tuvieron niveles de hemoglobina glucosilada más bajos durante todo el ensayo que los pacientes del grupo de placebo (promedio de la diferencia

absoluta media de mínimos cuadrados entre los grupos, 0,42%; intervalo de confianza del 95%, 0,40 a 0,45) (Wiviott et al, 2018). Por consiguiente, ambos estudios coinciden que este medicamento es un buen aliado para lograr el descenso de la hemoglobina glicosilada y aprovechar los beneficios consecuentes de dicho fenómeno.

Por otro lado, en relación con la canagliflozina, hay varias investigaciones notables sobre el uso de este fármaco en los pacientes diabéticos.

Por ejemplo, en la investigación programa CANVAS se mostró los cambios tempranos y tardíos que provocó la canagliflozina en relación con la glicemia, específicamente el efecto sobre la hemoglobina glicosilada. En los cambios tempranos se describió un riesgo relativo de 1,23 (1,06-1,42) y un valor de P de 0,007. Por otro lado, en los tardíos tuvo un riesgo relativo de 1,08 (0,97-1,20) y un valor de P de 0,161 (Li et al, 2020). De modo que este medicamento no mostró una reducción significativa sobre estos dos factores.

En el estudio The Real-WeCan los pacientes con tratamiento previo con inhibidores de SGLT2 que cambiaron a canagliflozina trescientos miligramos mostraron mejoras modestas en la hemoglobina glicosilada y el peso. Sin embargo, se debe tener en cuenta que ya se habían logrado reducciones significativas con la terapia previa con estos fármacos antes del cambio. Cuando analizamos el subgrupo de pacientes con mal control glucémico, este medicamento a las dosis antes mencionadas redujo la hemoglobina glicosilada en un 1,12% en la última visita del periodo de seguimiento (Gorgojo-Martínez et al, 2020).

Por lo cual, en esta investigación se indicó que había un descenso de la hemoglobina glicosilada y posteriormente de peso, sin embargo, no hay certeza de estos hallazgos dado que los individuos que participaron habían recibido otro tipo de inhibidores de SGLT2 antes de proceder al cambio con canagliflozina, de modo que no se puede confirmar si estos

resultados son verídicos. A pesar de ello, en los pacientes que no tenían un control óptimo de glicemia se observó una disminución significativa a dosis altas de este medicamento.

Así pues, se expone los distintos efectos de los tres principales tipos de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo dos sobre la glucotoxicidad presente en la miocardiopatía diabética. De acuerdo con los estudios mencionados anteriormente se observó que tanto empagliflozina y dapagliflozina provocan un descenso de los niveles de glucosa y hemoglobina glicosilada, mientras que canagliflozina no se ha podido comprobar el verdadero impacto que realiza sobre la hemoglobina glicosilada. No obstante, se han vinculado a mejoras en la contractibilidad cardíaca y en otras alteraciones que provoca la hiperglucemia.

Por otro lado, en cuanto al glucagón, el cual es importante en el mantenimiento de la función cardíaca y renal, tiene un papel clave en la regulación de la utilización de la glucosa en el miocardio; también modula la función cardíaca con efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos. El tratamiento con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo dos aumenta los niveles de glucagón por su efecto a nivel de las células alfa en páncreas, por presencia de receptores SGLT2 en células al bloquear los receptores, y genera un estado de hipoglicemia aumentando la liberación de glucagón (Navarro-Solano y Vinocour-Fornieri, 2018).

La acción de aumentar las cantidades de glucagón en el organismo permite que la glucosa disminuya, de tal forma que este efecto ayuda a reducir la glucotoxicidad, asimismo provoca una mejor contracción cardíaca.

Este fenómeno se puede explicar de varias maneras puesto que esta hormona actúa en diferentes tejidos. Teniendo en cuenta esta premisa, se menciona el papel del riñón en la regulación de glucagón, dado que a medida que mejora la sensibilidad a la insulina, se espera que disminuya la gluconeogénesis, no obstante, en el estudio realizado por Merovci y

colaboradores en pacientes diabéticos, se observó una elevación paradójica de la producción endógena de glucosa en cuarenta y siete gramos de glucosa (aproximadamente la mitad de la glucosa excretada urinariamente), asociado a un incremento de las concentraciones de glucagón, disminuyendo de forma paralela la concentración de insulina, lo que remarca un aumento del radio glucagón/ insulina, el cual es un importante regulador de la gluconeogénesis. Si bien es previsible que este efecto sea causado por el incremento de la gluconeogénesis hepática, no puede descartarse el rol del riñón y el intestino, al demostrarse que podrían controlar la glucosa de igual manera que el hígado, en respuesta al glucagón (Ortiz et al, 2018).

De modo que se mencionan varios mecanismos para regular el glucagón plasmático en distintos órganos (hígado, riñón e intestino). En el riñón mediante la eliminación de glucosa se da un descenso de insulina por lo cual incrementa los niveles de glucagón.

Otro efecto metabólico de este medicamento es la pérdida de peso, la glucosuria, producida por los inhibidores de SGLT2, causa pérdida calórica y una disminución en el peso corporal (Navarro-Solano y Vinocour-Fornieri, 2018). De esta forma se evidencia que la eliminación de glucosa por orina se relaciona con disminución de peso en pacientes diabéticos.

La explicación de este evento se debe a que la inhibición de SGLT2 provoca una depleción del volumen plasmático o una pérdida calórica de glucosa a través de la orina. En teoría, la inhibición de SGLT2 en un veinte a veinticinco por ciento podría provocar una pérdida de sesenta a ochenta gramos de glucosa por día, lo que equivaldría a doscientos sesenta a trescientos veinte kilocalorías. La investigación preclínica ha demostrado que la inhibición de SGLT2 se asocia con una disminución (o, a veces, ningún cambio) en el peso

corporal, que a menudo se combina con un aumento en la ingesta calórica (De-Leeuw y De-Boer, 2016).

En consecuencia, se realizaron estudios con los diversos tipos de este grupo de fármacos para comprobar si realmente tienen impacto sobre el peso en los pacientes diabéticos. De esta forma, se mostró una reducción de peso promedio con las tres dosis de empagliflozina, la cual fue de 1,8 a 2,3 kilogramos, sin casos de hipoglucemia (Mehta et al, 2015). Mientras que con canagliflozina en el estudio CANVAS se observó una diferencia media en el peso corporal de 1,60 kg (IC del 95%, 1,70 a 1,51) (Neal et al, 2017). De modo que empagliflozina demostró una disminución del peso más significativa.

De igual forma si se compara con dapagliflozina se observó en el estudio DAPA-LVH, en el cual se comparó con placebo, una reducción de peso de 2,5 a 3,5 kilogramos como resultado de la pérdida de calorías producida por la glucosuria (Brown et al, 2017). Por lo cual, se demostró que dapagliflozina es el que tiene mayor impacto sobre la pérdida de peso en comparación a los demás agentes inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo dos.

Respecto al ácido úrico, se ha asociado con una reducción del diez al quince por ciento en los niveles plasmáticos de ácido úrico como resultado del aumento de la glucosuria, lo que lleva a la secreción de ácido úrico a cambio de la reabsorción de glucosa a través del transportador GLUT9. A la luz de la posible relación entre los niveles de ácido úrico en plasma y la enfermedad cardiorrenal, la eliminación de ácido úrico en orina (uricosuria) asociada al inhibidor de SGLT2 y la disminución del ácido úrico pueden ser beneficiosa (Navarro-Solano y Vinocour-Fornieri, 2018). Aunque no se ha identificado con exactitud la relación del ácido úrico y la miocardiopatía diabética la acción que realiza este medicamento podría ser de ayuda en revertir los impactos negativos de esta enfermedad.

A pesar de esto, se menciona que el aumento de la concentración plasmática de ácido úrico puede estar asociado con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, aunque esta elevación podría simplemente reflejar cambios en la función renal (es decir, disminución de la capacidad de filtración) (Staels, 2017). Por tanto, la presencia de cantidades altas de ácido úrico en la miocardiopatía diabética se vincula a alteraciones en el funcionamiento del riñón, por lo cual al utilizar este medicamento se muestra una mejoría del cuadro.

Además, estos fármacos se relacionan con reducción del ácido úrico de 0,7 miligramos por decilitros, lo que se correlaciona con disminución de la inflamación vascular y la progresión de nefropatía diabética (García-Arias et al, 2018). De esta manera se podría explicar los beneficios que produce a nivel cardiovascular y renal.

Asimismo, en las investigaciones realizadas se observó que los cambios en la hemoglobina y el urato sérico son los predictores más poderosos de la reducción de eventos de insuficiencia cardíaca grave con inhibidores de SGLT2 en ensayos a gran escala (Packer, 2020). De forma que la disminución de los niveles de la hemoglobina glicosilada y el ácido úrico tienen un impacto positivo en la progresión de la falla cardíaca a pesar de que no están claros los mecanismos de cómo lo logra.

Otra acción que ejerce los inhibidores del SGLT2 es en la cetosis, estos medicamentos a nivel renal aumentan la reabsorción de cuerpos cetónicos, estimulando la cetogénesis a nivel hepático por medio de varios mecanismos por aumento de glucagón y de la lipólisis, lo cual estimula los niveles de cuerpos cetónicos a nivel plasmático y, por ende, se encuentran en mayor disponibilidad para la utilización a nivel miocárdico (Navarro-Solano y Vinocour-Fornieri, 2018). De forma que aumente la capacidad del miocardio y produzca mejor contracción. Por lo cual, los inhibidores del SGLT2 al incrementar la cantidad de glucagón circulante, como anteriormente se mencionó, tiene influencia sobre la glucosa y sobre los

cuerpos cetónicos, dado que puede devolverlos a la sangre circulante antes de ser eliminados, además, aumentan la producción en el hígado.

Además, se ha propuesto que la utilización miocárdica de β -hidroxibutirato da como resultado un aumento significativo en la producción de ATP con respecto a la oxidación de glucosa y ácidos grasos; y en una eficiencia mejorada (trabajo hidráulico/energía de O₂ consumido) en un modelo de corazón de trabajo aislado en veinticinco por ciento (Natali et al, 2017). Por lo cual, se demuestra que el uso de diferentes cuerpos cetónicos mejora la obtención de energía mejorando la función cardíaca. De forma que el aumento de este se ha asociado con múltiples beneficios cardiovasculares (SantosFerreira, Gonçalves-Teixeira y Fontes-Carvalho, 2019).

Se considera que este cambio de sustrato es cardioprotector debido a la mayor eficiencia metabólica de la oxidación de los cuerpos cetónicos, que puede actuar como un "supercombustible" para el corazón (Bertero et al, 2018). De tal forma que el uso de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo dos son considerados agentes protectores a nivel cardíaco dado que realizan este intercambio.

Por otra parte, en cuanto a los efectos hemodinámicos, se menciona la natriuresis, donde describe un aumento del suministro de sodio a la mácula densa, generado por la inhibición de SGLT2, puede reducir la hiperfiltración glomerular inducida por hiperglucemia a través de la retroalimentación túbulo glomerular que invoca vías dependientes de adenosina, con efectos directos sobre el tono arteriolar aferente generando una vasoconstricción que puede disminuir la hiperfiltración y la presión intraglomerular y consistentemente durante el tratamiento (Navarro-Solano y Vinocour-Fornieri, 2018).

De manera que estos medicamentos ejercen influencia sobre el impacto negativo que tiene la elevación de glucosa plasmática sobre el riñón desencadenando cambios en el tono de las arterias, lo cual causa reducción de la permeabilidad de glucosa.

Asimismo, se produce una inhibición de intercambiador de hidrógeno de sodio tipo tres la cual podría estar limitada si hubiera un aumento compensatorio en la capacidad de absorción de sodio en otras partes de la nefrona. Sin embargo, una natriuresis después de la inhibición del intercambiador sodio/hidrogenión tres (NHE3) podría potenciarse si estuviera acompañada de tratamientos que bloquean la reabsorción de sodio en el circuito de Henle y los sistemas colectores distales (Navarro-Solano y Vinocour-Fornieri, 2018).

Por lo cual, se menciona que al inhabilitar el intercambiador antes citado se podría intensificar su efecto con otros fármacos que produzcan este mismo bloqueo para reducir la cantidad de sodio en el organismo.

Estos cambios renales colaboran de varias maneras a regular las alteraciones presentes en la fisiopatología de la Diabetes Mellitus tipo dos en especial sobre la miocardiopatía diabética.

De modo que este efecto de la natriuresis a nivel renal tiene efectos también a nivel cardiovascular, la disminución resultante en el volumen intravascular podría conducir en disminuciones a corto y largo plazo en el estrés de la pared cardíaca, con un efecto favorable resultante sobre el desarrollo y la progresión de la insuficiencia cardíaca (Navarro-Solano y Vinocour-Fornieri, 2018).

Los resultados del uso de los fármacos podrían demostrar mejoras en la contractibilidad cardíaca como consecuencia de las alteraciones que provoca a nivel del sistema renal, dado que podría reducir el estrés que ocasiona enfermedades como la falla cardíaca en el músculo cardíaco.

La actividad del NHE cardíaco aumenta en modelos experimentales de insuficiencia cardíaca y aumenta la concentración intracelular de sodio en los cardiomiocitos, por lo que daría como resultado un aumento en el calcio intracelular y a un aumento de la lesión cardiomiocítica y al desarrollo de miocardiopatía, la acción de la Empagliflozina para inhibir el NHE conduce a una reducción en el calcio intracelular. Se ha demostrado que la inhibición de este minimiza la lesión de cardiomiocitos y atenúa el desarrollo de hipertrofia cardíaca, fibrosis, remodelación, disfunción sistólica e insuficiencia cardíaca; estos beneficios se han demostrado en modelos experimentales miocárdico (Navarro-Solano y Vinocour-Fornieri, 2018). De forma que estos medicamentos demostraron que al bloquear este intercambiador y disminuir la entrada de calcio a estas células ejercen efectos sobre las lesiones que provoca un estado hiperglucémico en los diferentes tejidos del corazón.

Además, estos fármacos al producir natriuresis junto con glucosuria, antes mencionados, y una diuresis osmótica puede ser favorable, en particular en el corazón de un individuo con diabetes, que funciona en una curva de Frank-Starling pronunciada. Los inhibidores de SGLT2 son únicos entre los diuréticos disponibles clínicamente porque modulan la función del túbulo proximal (Verma y McMurray, 2018). Por lo cual, muestran que mediante varios mecanismos logran ser beneficiosos para el tejido cardíaco que ha sufrido daños por la Diabetes Mellitus tipo dos.

Por otra parte, también tienen un papel sobre la presión arterial, se indica que en un metaanálisis sobre estudios randomizados, doble ciego y controlados con placebo en los cuales se utilizaban dapagliflozina, canagliflozin y empagliflozina con el objetivo de investigar el efecto sobre la presión arterial por medio de una monitorización ambulatoria durante veinticuatro horas, se demostró una reducción de la presión arterial sistólica y diastólica tanto durante el día como en la noche. Hubo una reducción en la presión arterial

sistólica de 3,76 mm/Hg y en la presión arterial diastólica de 1,83 mm/Hg en combinación con los fármacos, lo cual indica que esta disminución es un efecto de clase lo cual genera una reducción del riesgo a nivel cardiovascular. Los efectos reductores de la presión arterial aún se están elucidando, es probable que intervengan varios factores incluidos los cambios en el volumen plasmático y la rigidez arterial reducida. La reducción en la presión arterial está relacionada con natriuresis, pérdida de peso no fluida, así como efectos vasculares directos miocárdico (Navarro-Solano y Vinocour-Fornieri, 2018).

Por tanto, con la reducción de la presión arterial que provocan estos medicamentos ayuda a disminuir o a detener la enfermedad cardiovascular presente en los pacientes diabéticos, dado que se podría explicar por los efectos que ejercen sobre el volumen plasmático y la pared muscular arterial, sin embargo, el mecanismo aún está en estudio.

No obstante, la hipótesis del impacto sobre el volumen plasmático es uno de los más investigados, ya que diferentes acciones que provocan estos medicamentos influyen sobre el volumen, por ejemplo, la natriuresis y la glucosuria reducen el volumen plasmático y disminuyen la precarga cardíaca, mientras que las reducciones de la poscarga pueden ocurrir a través de la disminución de la presión arterial y la rigidez (Zelniker y Braunwald, 2018).

De manera que este mecanismo es el que más se ha otorgado a la disminución de la presión arterial, sin embargo, no solo esta explicación es la que se ha brindado, se ha mencionado que las razones de esta reducción de la presión arterial, aunque no se comprenden completamente, probablemente involucren la pequeña reducción de peso (cinco por ciento) y los efectos diuréticos y natriuréticos menores que son inducidos por la glucosuria (Natali et al, 2017). Por lo cual, se involucra la reducción de peso corporal como un factor en la disminución de la presión arterial, no obstante, se debe investigar más sobre este proceso tan importante.

En el estudio CANVAS la diferencia media en la presión arterial sistólica fue de 3,93 milímetros de mercurio (IC del 95%, 4,30 a 3,56), y la diferencia media en la presión arterial diastólica fue de 1,39 (IC del 95%, -1,61 a -1,17) ($p < 0,001$) (Neal et al, 2017). Indicando que efectivamente este fármaco puede ejercer efectos sobre la presión arterial.

Sin embargo, en este estudio se ha demostrado que la combinación de inhibición de SGLT2 con metformina condujo a una disminución promedio de la presión arterial sistólica de cuatro milímetros de mercurio, mientras que la presión arterial diastólica disminuyó de 0 a 1,5. La terapia combinada con insulina reduce de manera efectiva la presión arterial en mayor medida en comparación con la metformina, mientras que la monoterapia con inhibición de SGLT2 reduce la presión arterial en menor medida (De-Leeuw y De-Boer, 2016). Por lo tanto, como se indicó anteriormente, la disminución de la glucosa tendría un rol relevante sobre la presión arterial, por lo cual se debe estudiar a profundidad.

En cuanto a los efectos del hematocrito, se menciona que produce un aumento de este durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2, el cual se observó durante el estudio EMPA-REG. La elevación del hematocrito está relacionada con la hemoconcentración asociada con el efecto diurético, sin embargo, también puede estar relacionada con una mayor secreción de eritropoyetina. Los inhibidores de SGLT2 mejoran la hipoxia tubulointersticial a través de una reducción en la carga de trabajo del túbulo proximal, aunque la evidencia de esta teoría actualmente se limita a modelos animales. Esto permite la estimulación de la eritropoyesis, lo que puede explicar parcialmente el aumento observado en el hematocrito miocárdico (Navarro-Solano y Vinocour-Fornieri, 2018).

La hemoconcentración y la eritropoyesis tienen un papel importante sobre la mayor producción de hematocrito que se origina tras inhibir el cotransportador de sodio glucosa tipo dos, sin embargo, aún está en investigación el proceso de cómo se eleva la eritropoyetina.

La importancia del hematocrito en el estudio de la Diabetes Mellitus es que se ha relacionado con la enfermedad cardiovascular. Los valores altos de hematocrito están relacionados con aumentos en la viscosidad de la sangre, trabajo cardíaco, hipertrofia ventricular izquierda y trombosis. El riesgo de mortalidad por todas las causas y mortalidad cardíaca e infecciosa aumenta con los porcentajes crecientes de hematocrito en los pacientes diabéticos. En respuesta a dapagliflozina o empagliflozina, el hematocrito aumentaría en 1 a 3,5% y con canagliflozina en 5,7 a 6,4%. El tratamiento con placebo produjo una disminución del hematocrito de 1 a 2%. Lo más probable es que los valores elevados de hematocrito se expliquen por la depleción de volumen de la inhibición de SGLT2. No está claro si este cambio es clínicamente relevante. Es de destacar que no se encontró asociación entre la inhibición de SGLT2 y la trombosis (De-Leeuw y De-Boer, 2016).

Aunque los niveles elevados de hematocrito se vinculan con problemas cardiovasculares no se encontró que estos agentes inhibidores del cotransportador tengan relación con mayor incidencia de eventos trombóticos.

En relación con el efecto diurético presente con dichos fármacos se indica que actúan principalmente sobre los túbulos proximales, causando diuresis osmótica; sin embargo, el efecto de la diuresis osmótica sobre la reabsorción tubular es cuantitativamente pequeño. Por lo tanto, la inhibición de la reabsorción tubular se basa esencialmente en la acción diurética en el asa de Henle y no en los túbulos proximales. Por consiguiente, reducen el volumen de fluidos corporales y tiene acciones antihipertensivas comparables a los diuréticos tiazídicos de dosis baja (Navarro-Solano y Vinocour-Fornieri, 2018). De modo que tienen influencia sobre varias partes del sistema renal, sin embargo, tienen mayor acción sobre el asa de henle imitando el mecanismo de acción de otros diuréticos, lo cual provoca una reducción sobre la presión arterial al disminuir el volumen corporal.

No obstante, los inhibidores de SGLT2 no causan hipocalcemia, aunque tienen acción diurética de asa y activación de RAS. La excreción de sodio asociada con Empagliflozina también podría contribuir a los beneficios observados en EMPA-REG OUTCOME; podría ser la causa principal de la contracción del volumen y también podría mantenerse a largo plazo. La acción diurética de la Empagliflozina a través de la excreción de glucosa y sodio, además de la mejoraría en la respuesta arteriolar renal, también puede explicar la reducción observada en el riesgo de la progresión de la enfermedad renal y la desaceleración en el deterioro de la función renal (Navarro-Solano y Vinocour-Fornieri, 2018). Por lo cual, se menciona que a pesar de tener similitudes con otros diuréticos que se utilizan en el tratamiento de la hipertensión arterial, no realizan los mismos efectos, dado que los inhibidores del SGLT2 eliminan sodio, lo cual beneficia a la función del riñón y puede lograr atenuar la enfermedad renal que se origina por la Diabetes Mellitus.

Tanto la natriuresis como el efecto osmótico de la glucosuria contribuyen al efecto diurético de estos fármacos con posterior contracción del volumen plasmático, aunque la natriuresis es transitoria, el aumento sostenido del hematocrito y la disminución de la presión arterial sistólica (5-6 mmHg) y diastólica (1-2 mmHg) observada en el ensayo EMPA-REG OUTCOME pueden ser el resultado de una disminución persistente del volumen plasmático. Esto podría reflejar una reducción en el tono arterial o venoso y una reducción en el volumen intravascular miocárdico (Navarro-Solano y Vinocour-Fornieri, 2018).

En consecuencia, se demostró que la reducción del volumen plasmático que ocasiona empagliflozina gracias a diferentes mecanismos ampliamente descritos con anterioridad. Por lo tanto, como resultado provocan efectos positivos sobre el tono de las paredes de los vasos sanguíneos y una disminución del volumen que llega al miocardio, de manera que colabora en detener la enfermedad cardiovascular.

Sin embargo, se mencionan otros efectos a nivel cardiaco que originan los inhibidores del SGLT2, los cuales son en conjunto las acciones beneficiosas tanto a nivel renal como hemodinámico, ya que la natriuresis ejerce efectos sobre la reducción de la presión arterial, disminución de la rigidez arterial, con disminución en la poscarga, disminución del volumen plasmático por el efecto diurético generando una disminución en la precarga miocárdico (Navarro-Solano y Vinocour-Fornieri, 2018). De manera que los efectos mencionados anteriormente provocan más acciones ventajosas sobre el tejido cardíaco, ya sea directa o indirectamente.

Por ejemplo, la fibrosis que se origina en la Diabetes Mellitus tipo dos, se indica que en un estudio que involucra métodos experimentales en ratones con infarto al miocardio y con el uso de dapagliflozina atenúa la fibrosis cardíaca a través del fenotipo de macrófago regulador mediante una vía dependiente de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno en ratas postinfarto, ya que durante el infarto de miocardio, los macrófagos infiltrados desempeñan un papel fundamental en la remodelación cardíaca y la transición del fenotipo se considera uno de los principales factores de remodelación ventricular adversa (Navarro-Solano y Vinocour-Fornieri, 2018). Por tanto, el uso de inhibidores de SGLT2 mediante los macrófagos podrían reducir la fibrosis presente en corazones posterior a un infarto del miocardio, dado a sus funciones en la reestructuración del tejido cardíaco, sin embargo, se ha estudiado en modelos con animales, tendría que realizarse en pacientes humanos postinfarto para comprobar si poseen el mismo efecto.

Finalmente, los efectos de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo dos en la miocardiopatía diabética como consecuencia de la Diabetes Mellitus tipo dos varían, ya que posee efectos metabólicos como hemodinámicos, los cuales tienen impacto positivo sobre este tejido y producen una pausa o una reducción de la lesión cardiovascular originaria

del estado hipergluceémico tóxico que desencadena la Diabetes Mellitus, por lo cual se consideran agentes cardioprotectores.

Por lo cual, se debe seguir investigando los diferentes efectos a corto y largo plazo, dado a que aún no se conoce con exactitud todos los procesos en que logran provocar el retroceso de la enfermedad cardiovascular.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En consecuencia, con la información obtenida de la investigación se elaboraron una lista de conclusiones y recomendaciones, las cuales responden a los objetivos planteados al inicio de este estudio.

19. Conclusiones

En cuanto al primer objetivo específico, el cual consiste en describir la fisiopatología de la miocardiopatía diabética, se indica que la primera etapa, la cual es clínicamente asintomática, hay rigidez y fibrosis miocárdica, llenado diastólico temprano, aumento de llenado y agrandamiento auricular más presión telediastólica del ventrículo izquierdo elevado. Posteriormente, aparecen los factores subyacentes, los cuales son: hiperglucemia, resistencia a la insulina, estrés oxidativo, aumento de los niveles de ácidos grasos libres, inflamación sistémica y tisular; activación del RAAS y el sistema nervioso simpático. La hiperglucemia existente se produce por disminución en el uso y oxidación de glucosa, descenso en la expresión de los receptores transportadores de glucosa (GLUT) uno y cuatro en el tejido muscular cardíaco, lo cual desencadena una alteración en la producción de energía a nivel cardíaco, que concluyen en la disminución con la actividad glucolítica en el corazón diabético, lo cual conduce a la acumulación de intermediarios a partir del catabolismo de la glucosa (la vía del poliol la cual está asociada con la formación de especies reactivas de oxígeno (ERO), vía de la hexosamina asociada con la formación de β -N-acetilglucosamina (O-GlcNAc), la vía del gliceraldehido tres fosfato el cual genera un aumento de la proteína kinasa C (PKC); aumenta los niveles del metabolito metilglioxal y generan aumento de productos finales de la glicosilación avanzada y de factor nuclear).

La rigidez de los cardiomiocitos en el corazón diabético incluye alteración de la señalización metabólica de la insulina que disminuye el reclutamiento GLUT4 que reduce la actividad de la bomba de calcio del retículo sarcoplásmico y aumenta el calcio intracelular de los cardiomiocitos. La elevación de la glucosa sanguínea crónica presente en esta patología conduce a la disfunción de las sintasas de óxido nítrico (NO), la biodisponibilidad del NO y, en consecuencia, la reducción de la producción del monofosfato de guanosina cíclico intracelular (GMPc).

La fibrosis miocárdica se produce por el aumento del depósito de colágeno en el miocardio, debido a la activación de productos finales de la glicosilación avanzada (AGE) que resulta de la oxidación de proteínas y lípidos. Estos se depositan en miocardio, células endoteliales y las paredes arteriales alterando la función cardíaca. Además, las especies reactivas de oxígeno puede resultar en disfunción sistólica mediante diferentes mecanismos.

El intercambio de los ácidos grasos libres se agrava dado que el medio permite que la captación de estos cardíacos supere la capacidad de oxidación de estas moléculas. Esto conduce a la acumulación de triglicéridos, esteatosis cardíaca y eventualmente a la muerte de los cardiomiocitos, lo que causa disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. El cambio de sustrato energético, debido a la reducción de la captación de glucosa mediada por insulina, también conduce a disfunción diastólica.

La inflamación existente se debe a una respuesta proinflamatoria desadaptativa en el desarrollo de miocardiopatía diabética, el sistema inmunológico innato y las citocinas proinflamatorias están involucrados, los cuales contribuyen al estrés oxidativo cardíaco, la remodelación, la fibrosis, y disfunción diastólica.

Sin embargo, la neuropatía autónoma y el papel del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) alteran el metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina dado

que estimulan una actividad simpática excesiva relacionada con la hipertrofia y la fibrosis cardíaca y a largo plazo, se produce una denervación simpática cardíaca y reduce la contractilidad miocárdica, además de altera la cinética de relajación y distensibilidad diastólica.

La segunda etapa de la miocardiopatía diabética se caracteriza por hipertrofia del ventrículo izquierdo, remodelado cardíaco, disfunción diastólica cardíaca avanzada y la consiguiente aparición de indicaciones clínicas de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección normal. Con la progresión de la miocardiopatía diabética, la disfunción diastólica y la distensibilidad cardíaca reducida pueden coexistir con la disfunción sistólica, lo que lleva a una fracción de eyección reducida, un rendimiento previo a la expulsión prolongado, una cámara del ventrículo izquierdo agrandada, un período de expulsión más corto y, esto último, una mayor resistencia y presión al llenado. Se cree que la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es un fuerte predictor independiente de muertes y eventos cardiovasculares.

Por lo tanto, se mostró que en pacientes con Diabetes Mellitus tipo dos los inhibidores del SGLT2 reducen el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y el riesgo de eventos renales adversos graves, beneficios que no se observan con otros fármacos antihiper glucémicos.

En relación con el segundo objetivo específico, el cual es identificar el mecanismo de acción de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo dos en el miocardio, se menciona que aumentan la glucosuria por medio de la inhibición de SGLT2 a nivel de túbulo proximal renal. Además, estas sustancias poseen una molécula que se llama florizina, la cual está compuesta por un anillo de glucosa que se une a los SGLT2 vía O-glucósido a dos anillos fenol. Los inhibidores selectivos de SGLT2 tienen una sustitución del ligando O por uno C, lo que le proporciona resistencia a la beta glucosidasa e incrementa su biodisponibilidad,

confiriéndoles mayor vida media. En la actualidad existen tres inhibidores de SGLT2: dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina. Además, reducen la reabsorción de glucosa a la mitad aproximadamente y la restante sea eliminada por la orina, este efecto beneficia al objetivo principal de este medicamento, el cual es disminuir la glucosa plasmática.

En adición, existen más efectos fisiológicos de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo dos, los principales son: retraso del vaciamiento gástrico, aumento de la saciedad, bloqueo de la reabsorción de glucosa en el riñón, con aumento de la glucosuria.

Por otra parte, en el tercer objetivo específico, en el cual es determinar los efectos de las clases de nuevos hipoglicemiantes sobre la enfermedad cardiovascular en pacientes de ambos sexos con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo dos se establece que en varios estudios se demostró tiene un efecto neutral en la incidencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca ni disminución de la hemoglobina glicosilada en comparación con los inhibidores del SGLT2.

Además, los agonistas de GLP uno y los inhibidores de SGLT2 reducen los principales efectos adversos cardiovasculares ateroscleróticos en un grado similar en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, mientras que los inhibidores de SGLT2 tiene un efecto más marcado en la prevención de la hospitalización por insuficiencia cardíaca y progresión de la enfermedad renal.

Finalmente, en relación con el objetivo general de esta tesis, el cual es describir los efectos de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo dos en pacientes adultos de ambos sexos en relación con la miocardiopatía diabética como consecuencia de la Diabetes Mellitus tipo dos en América y Europa, entre 2015 al 2020, se menciona los efectos metabólicos, los cuales provocan la excreción de glucosa por la orina generando disminución de la hemoglobina glicosilada, disminución de la glucotoxicidad cardíaca, pérdida de peso y

eliminación de ácido úrico en orina. La hiperglucemia crónica disminuye promoviendo la excreción de glucosa a través de la orina y como consecuencia reduce los efectos cardíacos debido al descenso de la glucotoxicidad.

Varios estudios demostraron que la glucosuria relacionada con la inhibición de SGLT2 da como resultado una reducción de hemoglobina glicosilada independiente de insulina de aproximadamente 0,7 a 1,0% en pacientes diabéticos grado dos, esto podría reducir los efectos cardíacos de la glucotoxicidad, reduciendo así el riesgo de insuficiencia cardíaca en estos pacientes con Diabetes Mellitus tipo dos de alto riesgo. Por otro lado, el tratamiento con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo dos aumenta los niveles de glucagón por su efecto a nivel de las células alfa en páncreas, por presencia de receptores SGLT2 en células al bloquear los receptores, y genera un estado de hipoglicemia aumentado la liberación de glucagón.

Además, diversos estudios señalan que la pérdida de peso y la glucosuria que se produce por los inhibidores de SGLT2, causa pérdida calórica y una disminución en el peso corporal, se demostró una reducción entre 2 a 3,5 kilogramos en promedio.

En relación con el ácido úrico, se ha asociado con una reducción del diez al quince por ciento en los niveles plasmáticos de ácido úrico como resultado del aumento de la glucosuria, se menciona que la eliminación de ácido úrico en orina puede ser beneficiosa en cuanto a la enfermedad cardiorenal.

Además, estos medicamentos a nivel renal aumentan la reabsorción de cuerpos cetónicos, estimulando la cetogénesis a nivel hepático por medio de varios mecanismos por aumento de glucagón y de la lipólisis, lo cual estimula los niveles de cuerpos cetónicos a nivel plasmático y, por ende, se encuentran en mayor disponibilidad para la utilización a nivel miocárdico, se menciona que la utilización miocárdica de β -hidroxibutirato da como resultado un aumento

significativo en la producción de ATP con respecto a la oxidación de glucosa y ácidos grasos; lo cual mejora la función cardíaca. Se considera que este cambio de sustrato es cardioprotector.

En cuanto a los efectos hemodinámicos que desencadena estos fármacos se menciona la natriuresis, la cual puede reducir la hiperfiltración glomerular inducida por hiperglucemia a través de la retroalimentación túbulo glomerular que invoca vías dependientes de adenosina, con efectos directos sobre el tono arteriolar aferente generando una vasoconstricción que puede disminuir la hiperfiltración y la presión intraglomerular y consistentemente durante el tratamiento, provocando un efecto favorable resultante sobre el desarrollo y la progresión de la insuficiencia cardíaca.

Además, en las diferentes investigaciones sobre la tensión arterial se indica que existe una reducción de la presión arterial sistólica y diastólica tanto durante el día como en la noche, no obstante, no se ha determinado el mecanismo exacto de este fenómeno, aunque se le ha otorgado este efecto al impacto que ejerce estos medicamentos sobre la disminución del volumen plasmático y el efecto diurético que reduce el volumen de fluidos corporales y tiene acciones antihipertensivas comparables a los diuréticos tiazídicos de dosis baja.

En relación a los efectos del hematocrito, se menciona que se produce un aumento durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2. Se observó en varios estudios la relación con la hemoconcentración asociada con el efecto diurético, sin embargo, también puede estar relacionada con una mayor secreción de eritropoyetina, los cuales están vinculados con la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, estos medicamentos no mostraron evidencia de trombosis.

Adicionalmente, entre otros efectos a nivel cardíaco que originan los inhibidores del SGLT2 se encuentra la fibrosis cardíaca que se presenta en la miocardiopatía diabética, dado

que hay estudios en animales donde identifican el papel de los macrófagos infiltrados, los cuales desempeñan un papel fundamental en la remodelación cardíaca y la transición del fenotipo se considera uno de los principales factores de remodelación ventricular adversa.

20. Recomendaciones

De modo que se plantean la siguientes recomendaciones como respuesta de las conclusiones anteriormente expuestas:

- Promover la investigación exhaustiva de los diversos mecanismos que intervienen en la fisiopatología de la miocardiopatía diabética, dado que en la actualidad hay varias vías que se desconoce con exactitud como se producen.
- Se debe incentivar el estudio del uso de estos medicamentos en la población costarricense con diagnóstico de miocardiopatía diabética por parte de instituciones del sistema de salud de Costa Rica, con el fin de comprobar o refutar los efectos anteriormente expuestos de los inhibidores del SGLT2.
- Además, se debe realizar estudios comparando los nuevos hipoglicemiantes orales y los tratamientos convencionales que se utilizan en la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) y en las diferentes instituciones privadas del país, con la finalidad de demostrar los resultados expuestos en los estudios incluidos en esta tesis.
- Asimismo, se recomienda a la CCSS implementar estos nuevos fármacos en su lista de medicamentos oficial en pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular como consecuencia de la Diabetes Mellitus tipo dos, dado a sus acciones beneficiosas en esta población.

Referencias

1. Abdul-Ghani, M., Prato, S., & Chilton, R. (2016). SGLT2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: Lessons Learned From the EMPA-REG OUTCOME Study. *Diabetes Care*, 717–725.
2. Alcántara, V., Pérez, P. (2016). Tratamiento de la diabetes mellitus (I). Elsevier. https://www.researchgate.net/profile/Antonio_Perez2/publication/308749545_Tratamiento_de_la_diabetes_mellitus/links/5c45740ea6fdccd6b5bcbe2c/Tratamiento-de-la-diabetes-mellitus.pdf
3. Asociación americana de la diabetes. (2019). Standards of medical care in diabetes-2020. The Journal of Clinical and Applied Research and Education. https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2019/12/20/43.Supplement_1.DC1/Standards_of_Care_2020.pdf
4. Athithan, L., Gulsin, G., McCann, G., & Levelt, E. (2019). Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, theories and evidence to date. *World Journal of Diabetes*, 490-510.
5. Bertero, E., Prates, L., Ameri, P., & Maack, C. (2018). Cardiac effects of SGLT2 inhibitors: the sodium hypothesis. *European Society of Cardiology*, p. 12-18.
6. Brown, A., Lang, C., McCrimmo, R., & Struthers, A. (2017). Does dapagliflozin regress left ventricular hypertrophy in patients with type 2 diabetes? A prospective, double-blind, randomised, placebo-controlled study. *BioMedCentral Cardiovascular Disorders*, 1-12.

7. Camacho-Vargas, S., González-Castellón, C.A., Solís-Vargas, M., Fernández-Ramírez, A., y Alvarado-Fernández, V. (2019). Acciones biológicas y fisiológicas del GLP-1. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*.
<https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica/article/view/37732/38573>
8. Cavender, M., Norhammar, A., Birkeland, K., Jørgensen, M., & Wilding, J. (2018). SGLT-2 Inhibitors and Cardiovascular Risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 2497– 2506.
9. Cha, S., Park, Y., Yun, J., & Lim, T. (2017). A comparison of effects of DPP-4 inhibitor and SGLT2 inhibitor on lipid profile in patients with type 2 diabetes. *BioMedCentral*, 1-8.
10. Chaves, L., & Bolaños, H. (2017). Seguridad Cardiovascular de los Antidiabéticos Orales. *Revista Costarricense de Cardiología*, 13-17.
11. Chobot, A., Górowska-Kowolik, K., Sokołowska, M., y Jarosz-Chobot, P. (2018). Obesity and diabetes—Not only a simple link between two epidemics. *Diabetes metabolism research and reviews*. DOI: 10.1002/dmrr.3042
12. Connelly, K., Zhang, Y., Desjardins, J., Thai, K., y Gilbert, R. (2018). Dual inhibition of sodium–glucose linked cotransporters 1 and 2 exacerbates cardiac dysfunction following experimental myocardial infarction. *BioMedCentral*, 1-13.
13. Cubrero-Alpízar, C. y Rojas-Valenciano, L.P. (2017). Comportamiento de la diabetes mellitus en Costa Rica. *Horizonte sanitario*.
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-74592017000300211
14. Davidson, J. (2019). SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and renal disease: overview of current evidence. *Taylor & Francis Group*, 251–260.

15. Dieuzeide, G., Puchulu, F., Sanabria, H., y Sinay, I. (2018). Efectos cardiovasculares de los nuevos fármacos no insulínicos en diabetes. *Medicina Buenos Aires*, 185-193.
16. DiMeglio, L.A., Evans-Molina, C., y Oram, R.A. (2018). Type 1 diabetes. *Lancet*. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31320-5
17. Falconi-Pelaéz, S., Añazco-Campuzano, D., Santos-Luna, J., Pereira-Valdez, M., Floreano-Solano, L., Almache-Delgado, V., Maldonado-Erreyes, K. (2017). Factor de riesgo modificable y no modificable de Diabetes Mellitus II en una población urbana. Universidad Técnica de Machala.
<https://investigacion.utmachala.edu.ec/proceedings/index.php/utmach>
18. Ferreira, D., Texeira, P., y Fonte, R. (2019). SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure and Type-2 Diabetes: Hitting Two Birds with One Stone? *Karger*, 1-10.
19. Fundación cardiológica Argentina. (2020). Factores de riesgo.
<http://www.fundacioncardiologica.org/4-Factores-de-Riesgo.note.aspx>
20. García, M., Gonzaga, T., González, N., Guzmán, P., Ángeles, A., Enríquez, k., . . . Cedillo, E. (2018). Efecto cardiometabólico de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT2). *Revista Medicina Interna de México*, 924-932.
21. Hechavarría-Naranjo, S., Achiong-Estupiñán, F., Méndez-Gómez, H., Vega-Rico, O., Díaz-Piñera, A., Rodríguez-Salvá, A., y Lodoño-Agudelo, E. (2019). Caracterización clínica epidemiológica de la diabetes mellitus en dos áreas de salud Municipio Cárdenas 2017. *Revista médica electrónica*.
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242019000400899
22. Hernández-Sampieri, R., Fernández-Collado, C., y Baptista-Lucio, M.P. (2014). *Metodología de la investigación*. McGraw Hill.

<http://observatorio.epacartagena.gov.co/wp-content/uploads/2017/08/metodologia-de-la-investigacion-sexta-edicion.compressed.pdf>

23. Instituto Nacional del Cáncer. (2020). Diccionario de cáncer.
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/cardiologia>
24. Instituto Nacional del Cáncer. (2020). Diccionario de cáncer.
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/endocrinologia>
25. Irigoyen-Coria, A.E., Ayala-Córtes, A., Ramírez-de la Roche, O.F., y Calzada-Hernández, E. (2017). La Diabetes Mellitus y sus implicaciones sociales y clínicas en México y Latinoamérica. Archivos en medicina familiar.
<https://www.medigraphic.com/pdfs/medfam/amf-2017/amf174c.pdf>
26. Jameson, J.L., Kasper, D.L., Longo, D.L., Fauci, A.S., Hauser, S.L., Loscalzo, J. (2018). Harrison principios de medicina interna. McGraw Hill Education.
<https://booksmedicos.org/harrisons-principles-of-internal-medicine-20th-edition/#more-134884>
27. Kautzky-Willer, A., Harreiter, J., y Pacini, G. (2016). Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine reviews*. DOI: 10.1210/er.2015-1137
28. Kosiborod, M., Birkeland, K., Cavender, M., Fu, A., Wilding, J., Khunti, K., & Holl, R. (2017). Rates of myocardial infarction and stroke in patients initiating treatment with SGLT2-inhibitors versus other glucose-lowering agents in real-world clinical practice: Results from the CVD-REAL study. *Wiley*, 1983–1987.
29. Kramer, C., Ye, C., Campbell, S., Retnakaran, R. (2018). Comparison of New Glucose-Lowering Drugs on Risk of Heart Failure in Type 2 Diabetes. *Elsevier*, 823-830.

30. Leeuw, A., & Boer, R. (2016). Sodium–glucose cotransporter 2 inhibition: cardioprotection by treating diabetes—a translational viewpoint explaining its potential salutary effects. *European Heart Journal*, 244–255.
31. Li, J., Woodward, M., Perkovic, V., & Figtree, G. (2020). Mediators of the Effects of Canagliflozin on Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes. *Elsevier*, 57-66.
32. Matsutani, D., & Sakamoto, M. (2018). Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes. *BioMedCentral*, 1-12.
33. Mehta, R., Almeda, P., Juarez, S., y Yamamoto, J. (2015). Papel actual de la empagliflozina en el control glucémico de pacientes con diabetes tipo 2: de la investigación preclínica a los estudios fase III. *Medicina Interna de México*, 301-309.
34. Ministerio Salud de Costa Rica. (2018). Análisis de la situación de Salud. https://www.ministeriodesalud.go.cr/soborias/mre_ministerio/mememoria_2014_2018/memoria_instituonal_2018.pdf
35. Morales-Olvera, D., Obregón-Aguilar, A., Pérez-Mendoza, M., Zanabria-Giles, P., Fanghänel-Salmón, G., y Sánchez-Reyes, L. (2017). iSGLT2 y su potencial efecto nefroprotector en pacientes con diabetes mellitus 2. *Revista Medicina Interna de México*, 503-510.
36. Natali, A. N. (2017). Impact of empagliflozin on subclinical left ventricular dysfunctions and on the mechanisms involved in myocardial disease progression in type 2 diabetes: rationale and design of the EMPA-HEART trial. *BioMedCentral*, 1-12.
37. Navarro, N., y Vinocour, M. (2018). Cardiomiopatía diabética: entidad poco conocida y el impacto terapéutico de los inhibidores del cotransportador sodio-

- glucosa tipo 2 en el miocardio diabético. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR-HSJD*, 11-27.
38. Organización Mundial de la Salud. (2018). Diabetes. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
39. Organización mundial de la salud. (2016). Informe mundial de la diabetes. <https://www.who.int/diabetes/global-report/es/>
40. Organización mundial de la salud. (2020). Factor de riesgo. https://www.who.int/topics/risk_factors/es/#:~:text=Un%20factor%20de%20riesgo%20es,sufrir%20una%20enfermedad%20o%20lesi%C3%B3n.
41. Ortiz, R., Pillco, N., & Piña, M. (2018). efectos pleiotrópicos de los inhibidores del SGLT-2 en la salud cardiometabólica de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Revista Síndrome*, 27-42.
42. Osuna, P., Brown, S., Tabatabai, L., & Hamilton, D. (2018). Stage-Based Management of Type 2 Diabetes Mellitus with Heart Failure. *Revista Síndrome* , 257-265.
43. Perreira, MJ., Eriksson, JK. (2019). Emerging Role of SGLT-2 Inhibitors for the Treatment of Obesity. *Drugs*, 79, 219–230.
44. Persson, F., Nyström, T., Jørgensen, M., Carstensen, B., Gulseth, H., Thuresson, M., . . . Nathanson, D. (2017). Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: A multinational observational study. *Wiley*, 344–351.

45. Rodwell, VW., Bender, DA., Botham, KM., Kennelly, PJ., Weil, PA. (2015). Harper bioquímica ilustrada. McGraw Hill Education.
<https://booksmedicos.org/harper-bioquimica-ilustrada-30a-edicion/#more-137902>
46. Sattar, N., & McGuire, D. (2018). Pathways to Cardiorenal Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *American Heart Association*, 7-9.
47. Scheen, A. (2018). Cardiovascular Effects of New Oral Glucose-Lowering Agents DPP-4 and SGLT-2 Inhibitors. *American Heart Association*, 1439-1459.
48. Staels, B. (2017). Cardiovascular Protection by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: Potential Mechanisms. *Elsevier*, s28-s36.
49. Torres-Jumbo, R.F., Acosta-Navia, M.K., Rodríguez-Avilés, D.A., Barrera-Rivera, M.K. (2020). Complicaciones agudas de la diabetes tipo 2. RECIMUNDO.
<http://recimundo.com/index.php/es/article/view/782>
50. Verma, S., & McMurray, J. (2018). SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state of the art review. *Springer*, 2108–2117.
51. Viteri-Jaramillo, A.M., Urgiles-Carrión, B.Y., Cherrez-Sánchez, J.A., y Manzaba-Mendoza, F.A. (2019). Atención y control de la diabetes mellitus en el nivel primario de salud. *REACIMUC*, 2(3), 681-703. Recuperado de <https://www.reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/135>
52. Yuliya, L., Petter, B., Udell, J., Lovshin, J., y Cherney, D. (2017). Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications and Summary of Clinical Trials. *American Heart Association* , 1-26.
53. Zelniker, T., Wiviott, S., Raz, I., Im, K., Goodrich, E., Furtado, R., . . . Kato, E. (2019). Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse

Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *American Heart Association*, 2022-2031.

54. Zelniket, T., y Braunwald, E. (2018). Cardiac and Renal Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*, 1845-1855.