

Inhibidores de los glucotransportadores sodio-glucosa: más allá del control glucémico

Ciertos compuestos derivados de la floresina extraídos de la corteza de los manzanos eran conocido desde 1835 por su efecto glucosúrico y por su capacidad para disminuir las reservas de glucógeno hepático en perros. Sin embargo, estas sustancias eran tóxicas por lo que no se desarrollaron como estrategias terapéuticas por un largo periodo. Su potencial farmacológico resurgió el siglo pasado y como resultado se obtuvieron derivados seguros de la floresina, recientemente conocidos como los inhibidores de los gluco-transportadores sodio-glucosa (iSGLT-2). En la actualidad se dispone de varios iSGLT-2.

Estos fármacos actúan sobre los gluco-transportadores sodio-glucosa que se expresan en el túbulo renal proximal e inhiben su función. De esa manera disminuyen el umbral renal de la glucosa y reducen la reabsorción de la glucosa filtrada por el glomérulo, promoviendo glucosuria y natriuresis. Como consecuencia reducen los niveles de glucosa plasmática y de hemoglobina glucosilada A1c en pacientes diabéticos. Por esta razón actualmente son parte importante de las estrategias de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Como todo nuevo agente con eficacia en el manejo de la diabetes, los iSGLT-2 tuvieron que someterse a estudios de seguridad cardiovascular a largo plazo. En el 2015 se presentó el primer estudio de esta naturaleza con iSGLT-2, el cual llamó poderosamente la atención debido a la disminución de las hospitalizaciones por falla cardíaca en pacientes diabéticos. Estos resultados inesperados generaron varias hipótesis y rápidamente nuevas investigaciones confirmaron el efecto beneficioso de estos medicamentos no solo en la reducción de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en personas con diabetes, sino también en aquellas no diabéticas, esto incluye los casos de falla cardíaca con fracción conservada como en insuficiencia cardíaca con fracción reducida, por último se muestra beneficios sobre la enfermedad renal diabética.

La insuficiencia cardíaca dispara una serie de mecanismos neuro-hormonales que favorecen retención de líquidos, aumento del volumen circulatorio y redistribución de líquidos intersticiales, edema, inflamación, estrés oxidativo, activación del intercambiador de sodio, hidrógeno 1, incrementa el riesgo de arritmias y muerte súbita. Las estrategias de tratamiento de la insuficiencia cardíaca son complejas e involucran intervenciones no farmacológicas (dietéticas como consumo moderado de sal y de líquidos, así como rehabilitación física y manejo del estrés), de igual manera se aplica a diversos medicamentos que incluyen bloqueador beta específico, inhibidores de la enzima convertidora, del receptor de angiotensina, de la neprilisina y más recientemente los iSGLT-2 y antagonistas del receptor de mineralocorticoides.

Con respecto a los iSGLT-2 se han estudiado varios mecanismos que pueden explicar los resultados clínicos a nivel cardiovascular y renal. El efecto diurético fue postulado como uno de los mecanismos por medio de los que los iSGLT-2 conllevan un beneficio cardiovascular. Sin embargo, los diuréticos de aza inducen diuresis, disminuyen síntomas de la insuficiencia cardíaca, pero no han mostrado impacto sobre la mortalidad cardiovascular. Es posible que los iSGLT-2 actúen favorablemente en la insuficiencia cardíaca a través de la redistribución de líquidos, especialmente el intersticial. También se han evocado acciones metabólicas como la producción y utilización de cetonas que optimizan el aporte energético al miocardio.

El tratamiento con iSGLT-2 aumenta la eritropoyetina y en consecuencia el hematocrito, lo que puede contribuir a mejorar la oxigenación miocárdica. Otros estudios han revelado que iSGLT-2 pueden reducir la inflamación, el estrés oxidativo en los cardiomiocitos

Afiliación Institucional:

Hospital CIMA. Presidente de la Asociación Centroamericana y del Caribe de Endocrinología. Miembro de la Academia Nacional de Medicina.

 0000-0001-9974-4437

 jjimenez@hospitalcima.com



Esta obra está bajo una licencia internacional: Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0.

y el tejido endotelial, todo ello mejora la disfunción de este tejido. Interesantemente, en el estudio DAPA HF la dapagliflozina puede reducir la incidencia de arritmias, un efecto novedoso y no muy conocido de los iSGLT-2.

En este volumen de Acta Medica Costarricense los doctores Navarro Solano y Chen Ku publican el artículo de revisión: Efecto terapéutico de los iSGLT-2 en la insuficiencia cardiaca aguda. La insuficiencia cardiaca aguda es una condición grave que puede ser el resultado de un empeoramiento de una insuficiencia cardiaca crónica o aparecer de *novo* como resultado de un evento coronario agudo.

El Cuadro 1 presentado en esta revisión ilustra el efecto terapéutico de iSGLT-2 empleados en la insuficiencia cardiaca aguda. Los resultados de estudios realizados con estos fármacos consistentemente se asociaron con una reducción de mortalidad y hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca aguda. Esto sugiere que se trata de un efecto de la clase terapéutica. Adicionalmente, no hubo evidencia de complicaciones como trastornos de electrolitos o deterioro de la función renal y no se observó hipoglucemia en aquellas personas con diabetes que recibían insulina.

Hay que hacer notar que en personas con diabetes de larga evolución y con déficit de insulina el tratamiento con iSGLT-2 se ha vinculado con ceto-acidosis diabética. Aunque esta es una rara complicación, el médico debe tener presente esta posibilidad cuando un paciente diabético tratado con iSGLT-2 presenta condiciones de hipoperfusión tisular, infecciones, ayuno prolongado, entre otros factores.

En conclusión, la introducción de los iSGLT-2 en la práctica clínica indudablemente constituye una herramienta terapéutica muy valiosa en el manejo no solo de la diabetes mellitus, sino de la enfermedad renal, y de la insuficiencia cardiaca, incluyendo la aguda. Esto representa un avance importante en la prevención de complicaciones cardiovasculares en diabéticos y no diabéticos.

Dr. José G. Jiménez Montero, FACE
Endocrinólogo del Hospital CIMA
Presidente de la Asociación Centroamericana
y del Caribe de Endocrinología
Miembro de la Academia Nacional de Medicina
<https://orcid.org/0000-0001-9974-4437>
jjimenez@hospitalcima.com