

ESCUELA DE SALUD Y BIENESTAR

Tema:

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 (SGLT2) EN EL CONTROL GLUCÉMICO Y REDUCCIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2. REVISIÓN SISTEMÁTICA

Proyecto de investigación previo a la obtención de título de Médica General

Línea de investigación:

VIDA DIGNA Y SALUD INTEGRAL

Autora:

Nayeli Astrid Orozco Estrella

Directora:

Esp. María Gianella Velásquez Muñoz

Ambato – Ecuador

Abril 2026

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y RESPONSABILIDAD

Yo: **NAYELI ASTRID OROZCO ESTRELLA**, con cédula de ciudadanía **1850395730**, autora del trabajo de titulación intitulado: "EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 (SGLT2) EN EL CONTROL GLUCÉMICO Y REDUCCIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2: REVISIÓN SISTEMÁTICA", previo a la obtención del título profesional de **MÉDICA GENERAL**, en la escuela de **SALUD Y BIENESTAR**.

1. Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.
2. Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través del sitio web de la Biblioteca de la PUCE Ambato, el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.

Ambato, abril 2026



Nayeli Astrid Orozco Estrella

CC. 1850395730

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
SEDE AMBATO
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO

Tema:

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO GLUCOSA TIPO 2 (SGLT2) EN EL CONTROL GLUCÉMICO Y REDUCCIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2. REVISIÓN SISTEMÁTICA

Línea de investigación:

VIDA DIGNA Y SALUD INTEGRAL

Autora:

Nayeli Astrid Orozco Estrella

María Gianella Velásquez Muñoz, Dra. Esp.

CC. 1722096797

CALIFICADOR

f. 

Gabriela Dayci Vela Arias, Dra. Esp.

CALIFICADOR

f. 

Ana Lucía Mera Moya, Méd, Mg.

CALIFICADOR

f. 

Freddy Patricio Mayorga Valle, Dr. Esp.

DIRECTOR ESCUELA DE SALUD Y BIENESTAR

f. 

Diego Gonzalo Coca Chanalata, Dr. Mg.

PROSECRETARIO PUCE AMBATO

f. 

Ambato – Ecuador

Abril 2026

 **PUCE** | AMBATO
PROSECRETARÍA

DEDICATORIA

Se lo dedico en primer lugar a Dios, por brindarme la salud, la capacidad y la fuerza en estos años de formación, y darme la oportunidad de terminar esta carrera que me ha dejado muchas enseñanzas y sobre todo las mejores experiencias que voy a llevar conmigo siempre.

A mis padres, a mi hermana que han sido mi pilar fundamental en los momentos más difíciles, en los cuales todo ha sido gris, han sabido guiarme, aconsejarme y sobre todo formar una persona de bien, lo cual hoy me siento orgullosa. A toda mi familia que ha confiado en mí y han sido un pilar fundamental en mi formación.

A mis amigos Paula, Alisen, Martín, Andrés, que han formado parte de todos estos años, con quienes he compartido las mejores experiencias y sobre todo han sido un gran apoyo.

A mis amigas de toda la vida Karol y Tamy, quienes me han visto crecer todos estos años, con las que he compartido experiencias desde el colegio y hasta el día hoy nos hemos mantenido unidas apoyándonos mutuamente tanto en la vida cotidiana como en la profesional, han sabido estar para mí en las buenas y sobre todo en los momentos más difíciles

Nayeli Orozco

AGRADECIMIENTO

Expreso mi profundo agradecimiento a mi tutor de tesis por guiarme en este proceso y ser un apoyo. Sus observaciones oportunas y disposición orientarme en esta etapa fundamental.

Extiendo mi gratitud a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador – Sede Ambato, institución que me brindó las herramientas necesarias para desarrollar mi vida profesional y humana. Agradezco a la escuela de Bienestar y Salud, a cada uno de los docentes con los que he compartido y han sido parte fundamental a lo largo de mi formación, quienes han aportado su experiencia y conocimientos durante estos años.

Nayeli Astrid Orozco Estrella

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una de las enfermedades crónicas más prevalentes, esta tiene complicaciones cardiovasculares y renales las cuales incrementan la morbimortalidad. En los últimos años los iSGLT2 han cambiado el enfoque terapéutico de esta patología, al demostrar beneficios en el control glucémico y actúan sobre la parte cardiovascular y renal.

El objetivo general del presente estudios es evaluar la eficacia y seguridad de los iSGLT2 en el control glucémico y la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, mediante una revisión sistemática de la literatura científica global.

Se realizó una revisión sistemática de la literatura siguiendo estudios entre 2020 y 2025 realizados a pacientes adultos con DM2 que evaluaran el uso de iSGLT2 y reportaran desenlaces metabólicos, cardiovasculares, renales o de seguridad. La búsqueda se efectuó en PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library y SciELO. De un total de 450 registros identificados, tras el proceso de cribado y evaluación a texto completo se incluyeron finalmente 41 estudios.

Los resultados evidenciaron que los iSGLT2 reducen la hemoglobina glicosilada entre 0,5% y 1%. Asimismo, existe una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular, las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca y la progresión de la enfermedad renal crónica. Empagliflozina y dapagliflozina mostraron beneficios cardiorrenales seguros. Los eventos adversos más frecuentes fueron infecciones genitourinarias leves.

En conclusión, los inhibidores SGLT2 son eficaces y seguros en el manejo de la DM2 y se consolidan como una opción terapéutica clave recomendada por las guías clínicas actuales.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2; inhibidores de sglT2; enfermedades cardiovasculares; insuficiencia renal; revisión sistemática; control glucémico.

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is one of the most prevalent chronic diseases, associated with cardiovascular and renal complications that increase morbidity and mortality. In recent years, SGLT2 inhibitors (iSGLT2) have changed the therapeutic approach to this disease by demonstrating benefits in glycemic control as well as cardiovascular and renal protection.

The overall objective of this study was to evaluate the efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in glycemic control and the reduction of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus through a systematic review of the global scientific literature.

A systematic review of the literature was conducted following the PRISMA 2020 guidelines. Studies published between 2020 and 2025 in adult patients with T2DM that evaluated the use of SGLT2 inhibitors and reported metabolic, cardiovascular, renal, or safety outcomes were included. The search was conducted in PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, and SciELO. Of a total of 450 records identified, 41 studies were ultimately included after the screening and full-text evaluation process.

The results showed that SGLT2 inhibitors reduced glycated hemoglobin by between 0.5% and 1%. In addition, there was a significant reduction in cardiovascular mortality, hospitalizations for heart failure, and progression of chronic kidney disease. Empagliflozin and dapagliflozin demonstrated safe cardiorenal benefits. The most common adverse events were mild genitourinary infections.

In conclusion, SGLT2 inhibitors are effective and safe in the management of T2DM and have become a key therapeutic option recommended by current clinical guidelines.

Keywords: *type 2 diabetes mellitus; SGLT2 inhibitors; cardiovascular diseases; renal insufficiency; systematic review; glycemic control.*

ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y RESPONSABILIDAD	ii
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO	iii
DEDICATORIA.....	iv
AGRADECIMIENTO.....	v
RESUMEN	vi
ABSTRACT	vii
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I. ESTADO DEL ARTE Y LA PRÁCTICA	6
1.1. Abreviaturas.....	6
1.2. Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)	6
1.3. Inhibidores de la SGLT (iSGLT2).....	8
1.4. Efectos de los iSGLT2	11
CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO	19
2.1. Introducción	19
2.2. Fuentes de información y búsqueda	22
2.3. Estrategia de selección	23
2.4. Extracción de datos	25
CAPÍTULO III. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	29
3.1. Caracterización general de los estudios incluidos	33
3.2. Análisis de las variables principales.....	35
3.3. Análisis comparativo de resultados.....	48
CONCLUSIONES.....	54
RECOMENDACIONES	55
BIBLIOGRAFÍA	56

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2, es una de las enfermedades crónicas más prevalentes y de mayor impacto sanitario a nivel mundial. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), afecta a más de 500 millones de adultos y su prevalencia continúa en aumento, especialmente en países de ingresos medios y bajos, donde las transformaciones en los estilos de vida, la urbanización y la obesidad han incrementado su incidencia (Mendoza, Mendoza, et al., 2022).

El problema clínico más relevante de la DM2 es su estrecha relación con el riesgo cardiovascular, debido a que las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en estos pacientes. Aproximadamente, el 70% de los fallecimientos en personas con DM2 se debe a complicaciones cardíacas como infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca (McGuire et al., 2021). En este contexto, los avances farmacológicos han buscado no solo optimizar el control glucémico, sino también reducir las consecuencias cardiovasculares y renales de la enfermedad.

En América Latina, la situación es aún más preocupante. Estudios epidemiológicos estiman que cerca del 12% de la población adulta padece DM2, con una tendencia creciente en países como Ecuador, México y Colombia, donde las estrategias de prevención y detección temprana siguen siendo limitadas (Encalada Iñiguez et al., 2025). En Ecuador, el Ministerio de Salud Pública (MSP), reporta que la DM2 se ubica entre las primeras cinco causas de mortalidad, con un incremento sostenido en los últimos diez años. Esta realidad plantea la necesidad de incorporar tratamientos que no solo controlen la glucosa, sino que impacten favorablemente en los desenlaces cardiovasculares y renales.

Eficacia de los inhibidores SGLT2 (iSGLT2)

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 representan una de las innovaciones terapéuticas más relevantes en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, gracias a su capacidad de mejorar el control glucémico mediante un

mecanismo de acción independiente de la insulina. Estos fármacos actúan bloqueando la reabsorción de glucosa a nivel del túbulo proximal renal, lo que promueve la glucosuria y reduce las concentraciones plasmáticas de glucosa (Hasan et al., 2024).

Diversos estudios han demostrado que los SGLT2 reducen la hemoglobina glicosilada (HbA1c) entre un 0,5% y 1% acompañándose de beneficios metabólicos adicionales como la disminución del peso corporal y de la presión arterial sistólica, sin causar hipoglucemias significativas (Gong et al., 2022; McGuire et al., 2021) Estas propiedades han consolidado a los iSGLT2 como agentes de primera elección en pacientes con DM2, especialmente aquellos con comorbilidades cardiovasculares o renales.

Más allá del control glucémico, la eficacia de los SGLT2 se extiende hacia la reducción de eventos cardiovasculares mayores, la mortalidad por causa cardiovascular y la protección de la función renal. Los SGLT2 demostraron una disminución significativa de la hospitalización por insuficiencia cardíaca y una ralentización de la progresión de la enfermedad renal crónica (Mendoza, Mendoza, et al., 2022) Estos efectos atribuyen a mecanismos complementarios como la reducción del estrés oxidativo, la mejoría de la función renal endotelial y la modulación del metabolismo energético cardíaco (Rhee et al., 2024).

En conjunto estos hallazgos respaldan la eficacia de los SGLT2 como una herramienta integral para el manejo de la DM2, con beneficios que trascienden el control glucémico tradicional.

Seguridad de los iSGLT2

En cuanto a la seguridad, estos presentan un perfil altamente favorable frente a otras clases de antidiabéticos orales, con un bajo riesgo de hipoglucemia y una buena tolerabilidad en tratamientos prolongados (Li et al., 2023) Su acción independiente de la insulina evita las fluctuaciones bruscas de glucosa, y su efecto

natriurético contribuye al control de la presión arterial sin causar desequilibrios electrolíticos significativos (Hasan et al., 2024).

No obstante, el uso de estos fármacos puede asociarse con efectos adversos leves como las infecciones genitourinarias, especialmente en mujeres y casos raros de cetoacidosis diabética euglucémica, los cuales suelen manejarse adecuadamente con medidas preventivas y educación al paciente. En la mayoría de los casos, estos eventos no requieren la suspensión del tratamiento, lo que refleja una relación beneficio-riesgo claramente positiva (Acuña Núñez et al., 2021; Alvarado Castillo et al., 2024).

Asimismo, los datos acumulados demuestran que los iSGLT2 son seguros a nivel cardiovascular y renal, incluso en pacientes con enfermedad renal crónica o insuficiencia cardíaca (McGuire et al., 2021) Las guías de la American Diabetes Association y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) recomiendan su uso en pacientes con DM2 y alto riesgo cardiorrenal, dado su efecto protector y su bajo potencial de eventos adversos graves. Si bien se debe vigilar ciertos grupos como adultos mayores, la evidencia respalda que los beneficios clínicos de los SGLT2 superan ampliamente los riesgos potenciales, convirtiendo a estos fármacos en una de las opciones más seguras y efectivas para el manejo integral de la DM2 (Lucero Álvarez et al., n.d.; Rodríguez Yáñez et al., 2023).

La relevancia de este estudio radica en la necesidad de identificar terapias antidiabéticas que reduzcan simultáneamente la hiperglucemia y el riesgo cardiovascular, principal causa de mortalidad en pacientes con DM2. Los SGLT2 a diferencia de otro antidiabéticos tradicionales, ofrecen un enfoque integral al mejorar el control glucémico y proteger órganos diana como el corazón y los riñones (Salazar Gómez & Grisales Negrete, 2022). Además, su efecto hemodinámico y antiinflamatorio contribuye a la reducción de la presión arterial y del estrés oxidativo, factores implicados en la progresión de la enfermedad (Salmeri et al., 2021).

A nivel regional, su estudio adquiere particular importancia debido a las limitaciones en el acceso y uso de estos fármacos en América Latina, donde los costos, la infraestructura sanitaria y la falta de actualización en guías terapéuticas representan barreras significativas (Rodríguez Yáñez et al., 2023). En este estudio, una revisión sistemática actualizada que integre los hallazgos más recientes permitirá fortalecer la evidencia científica para apoyar su implementación clínica y la toma de decisiones terapéuticas en contextos locales, como Ecuador y países vecinos.

Se espera que los resultados de esta investigación confirmen que los inhibidores SGLT2 son eficaces y seguros en el manejo de la diabetes tipo 2, mostrando una mejora significativa en el control glucémico, la reducción de eventos cardiovasculares y protección renal. Además, se anticipa que los hallazgos destaquen las diferencias entre moléculas, como empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina, en términos de eficacia y tolerabilidad, aportando así información relevante para la individualización terapéutica.

Esta revisión también busca identificar los vacíos de evidencia existentes y promover la necesidad de estudios multicéntricos en América Latina, con el fin de adaptar las estrategias terapéuticas a las características epidemiológicas y socioeconómicas de la región.

Objetivo general es evaluar la eficacia y seguridad de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en el control glucémico y la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, mediante una revisión sistemática de la literatura científica global.

Objetivos específicos: Analizar el impacto de los inhibidores de SGLT2 en el control glucémico, determinado principalmente por la reducción de hemoglobina glucosilada (HbA1c), mediante la recopilación y síntesis de datos de ensayos clínicos y estudios observacionales publicados a nivel mundial, con el fin de establecer su efectividad en distintas poblaciones. **2.** Evaluar la eficacia de los inhibidores de SGLT2 en la disminución de eventos cardiovasculares mayores y en

la mejoría de la función cardiovascular, integrando resultados de estudios, con el fin de determinar su papel como estrategia de prevención secundaria y primaria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. **3.** Examinar el perfil de seguridad y tolerabilidad de los inhibidores de SGLT2, considerando la incidencia de efectos adversos como cetoacidosis diabética, infecciones genitourinarias y alteraciones renales, mediante la síntesis comparativa de datos globales, con el fin de identificar riesgos potenciales y proponer medidas para optimizar su uso clínico. Identificar las diferencias entre moléculas y su relevancia clínica.

CAPÍTULO I. ESTADO DEL ARTE Y LA PRÁCTICA

1.1. Abreviaturas

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

iSGLT2: Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

IAM: Infarto agudo de miocardio

IC: Insuficiencia cardiaca

ERC: Enfermedad renal crónica

CV: Cardiovascular

ECV: Enfermedad cardiovascular

MACE : Eventos cardiovasculares

FDA: Food and Drug Administration

ADA: American Diabetes Association

EMPA: Empagliflozina

DAPA: Dapagliflozina

CANA: Canagliflozina

CKD: Chronic Kidney Disease (Enfermedad renal crónica)

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

Hb: Hemoglobina

RI: Resistencia a la insulina

CVOT Cardiovascular Outcomes Trials

1.2. Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)

Con respecto a la evolución de la diabetes mellitus, el artículo aborda la información del entendimiento de esa condición, enfatizando en su origen en antiguas civilizaciones como las de la India, Egipto, China y Grecia, alrededor del 1500 a.C. En esos contextos, la enfermedad fue descrita como un padecimiento caracterizado por sed intensa, poliuria y pérdida de peso, con el curioso hallazgo de orina dulce que atraía a las hormigas. A lo largo de los siglos, pensadores como Sushruta, Areteo de Capadocia, Galeno y Avicena quienes contribuyeron con las

observaciones clínicas que permitieron diferenciar entre tipos de diabetes, prefigurando la distinción tipo 1 y tipo 2 (Villalba, 2022).

Durante el Renacimiento y la Edad Moderna, figuras como Thomas Willis y Matthew Dobson introdujeron los términos “mellitus” y demostraron la presencia de azúcar en la orina, sentando como las bases para el entendimiento metabólico actual.

Este texto enfatiza en el entendimiento de la diabetes y como se ha formado a partir de observaciones prácticas que han evolucionado con los avances científicos, cambiando de creencias místicas a explicaciones sobre la fisiología y bioquímica. También resalta la visión contemporánea de la DM2, como un trastorno metabólico persistente vinculado a la falta de insulina o a su resistencia insulínica, lo que se ha fortalecido gracias a los desarrollos médicos del siglo XX (Villalba, 2022).

La DM2 se describe como un grupo de alteraciones metabólicas que se caracterizan por un aumento prolongado en los niveles de glucosa, causado por fallas en la producción o función de la insulina. Esta enfermedad, que tiene múltiples causas, está afectada por factores genéticos, epigenéticos, ambientales y de estilo de vida, incluyendo una alimentación inadecuada, obesidad o falta de actividad física (Jerez Fernández et al., 2022). De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes (FID), en el año 2019, se calculó que había 463 millones de adultos con diabetes, y se anticipa que esa cifra llegara a 700 millones para el año 2045, posicionándola como una de las principales razones de morbilidad y mortalidad a nivel global.

La clínica de la DM2 tiende a manifestarse de manera progresiva y en etapas iniciales, pueden pasar desapercibidas. Los signos cardinales incluyen poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso inexplicada y fatiga persistente (Jerez Fernández et al., 2022). A medida que la enfermedad avanza, pueden presentarse síntomas derivados de complicaciones microvasculares como retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética y microvasculares como enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y arteriopatía periférica.

De forma aguda, la hiperglucemia puede provocar cetoacidosis diabética o síndrome hiperosmolar hiperglucémico, especialmente en presencia de estrés metabólico o infecciones. A largo plazo, la exposición crónica a niveles elevados de glucosa causa daño estructural y funcional en diversos órganos, incluyendo riñones, retina, sistema nervioso periférico y corazón (Jerez Fernández et al., 2022).

La fisiopatología juega un papel muy importante en la diabetes mellitus tipo II, este se basa en dos mecanismos fundamentales: la resistencia a la insulina (RI) y la disfunción progresiva de las células beta pancreáticas. La resistencia a la insulina se caracteriza por la disminución de la respuesta de los tejidos periféricos principalmente el músculo, el hígado y el tejido adiposo a la acción de la insulina. Este fenómeno impide una adecuada captación y utilización de la glucosa, contribuyendo a la hiperglucemia persistente (Jerez Fernández et al., 2022).

La disminución gradual en el funcionamiento de las células beta del páncreas dificulta la compensación de la resistencia a la insulina a través de una apropiada liberación de insulina, lo que empeora la hiperglucemia. Al mismo tiempo, se modifican varias rutas metabólicas vinculadas al manejo de lípidos y proteínas, favoreciendo la lipotoxicidad, el estrés oxidativo y la inflamación sistémica leve. Estas acciones, junto con la acumulación de productos de glicación avanzada, causan daño en el endotelio y problemas en la microcirculación lo que ayuda a entender el desarrollo de las complicaciones crónicas de esta enfermedad (Jerez Fernández et al., 2022).

1.3. Inhibidores de la SGLT (iSGLT2)

Los iSGLT2 juegan un papel muy importante, en donde se presenta una revisión concisa, pero profunda sobre la historia y el desarrollo de estos fármacos, destacando su evolución desde el descubrimiento de la phlorizina en 1835 hasta su consolidación como una de las innovaciones terapéuticas más importantes del siglo XXI. El autor describe que, en 1886, Von Mering observó los efectos glucosúricos de la *phlorizina*, lo que sentó las bases para comprender el papel renal en la regulación de la glucosa (Braunwald, 2022).

Durante el siglo XX, estudios fisiológicos demostraron que la glucosa filtrada por el glomérulo era reabsorbida activamente por el túbulo proximal a través de cotransportadores específicos de sodio y glucosa, identificados posteriormente como SGLT1 y SGLT2. En la década de 1990, investigadores japoneses lograron desarrollar derivados sintéticos de *phlorizina* con mejor absorción oral, como el compuesto T-1095, considerado el primer inhibidor selectivo de SGLT2 efectivo en modelos animales de diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

A partir del 2012, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobaron dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina como agentes hipoglucemiantes de segunda línea (Braunwald, 2022). Sin embargo, los resultados del estudio EMPA-REG OUTCOME marcaron un cambio de paradigma: además del control glucémico, los iSGLT2 demostraron reducir significativamente la mortalidad cardiovascular, las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca y la progresión de la enfermedad renal crónica. Por lo que, se concluye que los iSGLT2 han pasado de ser simples agentes antidiabéticos a constituir un grupo farmacológico con amplios beneficios cardiorrenales.

Los hallazgos clínicos acumulados entre 2020 y 2021 establecieron cuatro grandes transformaciones terapéuticas: su utilidad en la diabetes mellitus tipo 2, la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida, la insuficiencia cardiaca con fracción preservada y la enfermedad renal crónica, tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos. De este modo los iSGLT2 se posicionan como los “estatinas” del siglo XXI, al ofrecer una protección integral cardiovascular y renal más allá del control glucémico (Braunwald, 2022).

Los iSGLT2 son una clase de fármacos antidiabéticos orales que actúan bloqueando la reabsorción renal de glucosa de nivel del túbulo contorneado proximal. Bajo condiciones fisiológicas normales, el 90% de la glucosa filtrada en el glomérulo se reabsorbe a través de los transportadores de SGLT2 localizados en las células epiteliales tubulares (Almero Ballesteros et al., n.d.). Al inhibir este cotransportador, los iSGLT2 promueven la eliminación de glucosa por la orina

(*glucosuria*), reduciendo los niveles plasmáticos de glucosa sin depender de la secreción de insulina ni de la sensibilidad que tenga (5).

Esta característica hace que los iSGLT2 sean particularmente útiles en pacientes con resistencia a la insulina o disfunción pancreática avanzada. Entre los principales fármacos de esta clase se incluyen a la dapaglifozina, empaglifozina y canaglifozina aprobados no solo para el tratamiento de la diabetes mellitus 2 sino también para la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica, gracias a sus efectos pleiotrópicos (Rodríguez Yáñez et al., 2023).

En cuanto al mecanismo de acción, los iSGLT2 actúan sobre los segmentos S1 y S2 del túbulo contorneado proximal renal, bloqueando el cotransporte de sodio y glucosa hacia el interior de la célula tubular. Esto reduce el umbral renal de glucosa, favoreciendo su excreción urinaria y disminuyendo la glucemia plasmática. Simultáneamente, generan una diuresis osmótica y una natriuresis leve, lo que contribuye a disminuir la presión arterial y el volumen extracelular (Almero Ballesteros et al., n.d.).

Desde el punto de vista molecular, esta inhibición también impacta el equilibrio iónico celular: al disminuir el sodio intracelular, se modula indirectamente el intercambio Na^+/H^+ (NHE1), reduciendo el calcio intracelular y el estrés oxidativo miocárdico. Este mecanismo explica parte de sus efectos cardioprotectores y su papel en la prevención de la remodelación ventricular (Rodríguez Yáñez et al., 2023). Además, el bloqueo de SGLT2 induce una reprogramación metabólica similar al estado de ayuno, favoreciendo la oxidación de ácidos grasos y producción de cuerpos cetónicos (principalmente β -hidroxibutirato), que actúan como sustratos energéticos más eficientes para el miocardio, reduciendo el consumo de oxígeno (4).

1.4. Efectos de los iSGLT2

Efectos metabólicos y hemodinámicos

Los iSGLT2 han mostrado beneficios que trascienden el control glucémico convencional; en promedio, reducen la HbA1c entre 0,5 % y 1 %, lo que confirma su eficacia sostenida en el tiempo. Además, su acción osmótica genera glucosuria y pérdida calórica equivalente a 200-300 kcal diarias, favoreciendo la reducción ponderal de 2-4 kg en los primeros seis meses de tratamiento, junto con una disminución de la presión arterial sistólica (3–5 mmHg) y diastólica (1–2 mmHg) sin efectos adversos significativos sobre el equilibrio electrolítico (Rodríguez Yáñez et al., 2023).

Efectos cardiovasculares

Reducen la mortalidad cardiovascular, la hospitalización por insuficiencia cardíaca y la progresión de la enfermedad renal en pacientes con DM2. Estos beneficios no dependen exclusivamente del control glucémico, sino de mecanismos hemodinámicos y celulares que incluyen: disminución del volumen intravascular, mejora la función endotelial, menor estrés oxidativo y aumento de la eficiencia energética cardíaca. También se ha descrito una mejoría en la función diastólica y en la relación presión-volumen del ventrículo izquierdo, con efectos favorables tanto en la fracción de eyección reducida como preservada (Rodríguez Yáñez et al., 2023).

Efectos renales y nefroprotección

Los iSGLT2 son fundamentales en la protección renal, restaurando la retroalimentación túbulo-glomerular y reduciendo la hiperfiltración glomerular. El bloqueo del cotransporte sodio-glucosa incrementa el sodio en el túbulo distal, activa la mácula densa y produce vasoconstricción de la arteriola aferente, lo que disminuye la presión intraglomerular y la albuminuria (Almero Ballesteros et al., n.d.)

Además, los fármacos reducen la inflamación y la fibrosis intersticial renal, preservando la función del parénquima incluso en pacientes no diabéticos.

Efectos adversos y seguridad

El perfil de seguridad de los iSGLT2 es favorable. No provocan hipoglucemia significativa, su acción es independiente de la insulina. Los efectos secundarios más comunes son infecciones genitourinarias leves, hipotensión ortostática leve y, en raras ocasiones, cetoacidosis diabética euglucémica.

Delimitación del tema

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se ha establecido como una de las patologías crónicas más relevantes a nivel mundial, no solo por su elevada prevalencia, sino porque puede llegar a presentar una gran cantidad de complicaciones que se asocian a una mala calidad de vida y aumenta la mortalidad de quienes la padecen. Uno de los aspectos más críticos en el manejo de la DM2 es la relación que tiene con el riesgo cardiovascular.

Uno de los aspectos más críticos en el manejo de la DM2 es la relación que tiene con el riesgo cardiovascular, debido a que los pacientes llegan a presentar un gran incremento de eventos cardiovasculares como infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca, los cuales constituyen la principal causa de muerte en esta población (McGuire et al., 2021; Mendoza, Mendoza, et al., 2022).

Este escenario ha impulsado la búsqueda de estrategias terapéuticas innovadoras que permiten abordar el control glucémico y la reducción de la carga cardiovascular. En las últimas dos décadas, la farmacología de la DM2 ha experimentado una transformación significativa pasando de un enfoque centrado únicamente en la reducción de la glucosa a un abordaje integral que completa la prevención de desenlaces cardiovasculares y renales. En este escenario, los iSGLT2 se han

posicionado como una clase terapéutica de creciente interés debido a sus beneficios multifactoriales.

Estos fármacos, cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir la reabsorción de glucosa a nivel renal, han demostrado ser eficaces no solo en la reducción de hemoglobina glicosilada, sino también en la prevención de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y en la protección de la función renal (Gong et al., 2022; Hasan et al., 2024).

El tema de estudio se delimita al análisis de la eficacia y seguridad de los iSGLT2 en el control glucémico y la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con DM2. Diversos ensayos clínicos y revisiones sistemáticas han indicado que esos fármacos tienen un gran impacto en la reducción significativa en la hemoglobina glicosilada y en los eventos cardiovasculares mayores, fortaleciendo su relevancia clínica, (Li et al., 2023; Montejo Hernández et al., 2025). Sin embargo, los estudios científicos han mostrado ciertas diferencias en los resultados dependiendo de la sustancia analizada, las particularidades de las muestras estudiadas y el tiempo de seguimiento realizado.

Del mismo modo, la diversidad en los métodos utilizados en las investigaciones y la escasez de datos en el contexto latinoamericano requieren una evaluación detallada y minuciosa, crítica de los resultados disponibles. Estas inquietudes provienen de la información acumulada en estudios clínicos y metaanálisis recientes que, estos han proporcionado resultados coherentes, aun dejan preguntas sin responder.

Entre estas se encuentran la variabilidad en los efectos entre diferentes componentes, las diferencias en los resultados según la zona geográfica y la aparición variable de efectos en los resultados según la zona geográfica y la aparición variable de efectos secundarios como las infecciones del tracto urinario o la cetoacidosis diabética con niveles de glucosa normales. Por esta razón, es esencial organizar y analizar de manera crítica los descubrimientos para crear un panorama claro y sólido que oriente la práctica médica y las investigaciones futuras.

Consensos regionales y perspectivas latinoamericanas

En el contexto latinoamericano, la evaluación y la implementación de los iSGLT2 han ganado un papel relevante en los últimos años. Varios documentos, como el que emitió en Colombia, han resaltado la importancia de integrar estos medicamentos en el tratamiento combinado de problemas cardíacos y renales, subrayando su efectividad no solo en el control de la glucosa, sino también en la mitigación de complicaciones a largo plazo (Montejo Hernández et al., 2025).

En Ecuador, estos estudios recientes han enfatizado la necesidad urgente de mejorar el acceso a estas alternativas terapéuticas y de considerar las características epidemiológicas y socioeconómicas de la región para maximizar su efectividad clínica (Encalada Iñiguez et al., 2025). Estos acuerdos y análisis ofrecen una visión práctica que complementa los datos de ensayos clínicos, ajustándolos a contextos locales a donde las restricciones en el acceso a fármacos y la carga de enfermedades comórbidas requieren enfoques adaptados.

Evidencia emergente y nuevas moléculas

Nuevas investigaciones muestran que, además de los beneficios ya reconocidos, los iSGLT2 podrían tener un impacto favorable en la reducción de la inflamación general y en el mejoramiento de la función endotelial, aunque algunos hallazgos aún están en sus primeras etapas. Una revisión de estudios y ensayos experimentales en curso están tratando de determinar si los efectos adicionales pueden transformarse en verdaderas ventajas clínicas a largo plazo (Gong et al., 2022; Hasan et al., 2024).

Además, las comparativas entre diversas moléculas como la dapagliflozina, empagliflozina y canagliflozina, sugieren que pueden presentar variaciones en su eficacia y seguridad, lo que destaca a la urgencia de realizar más investigaciones directas que faciliten una elección de tratamiento adaptada a cada paciente (Li et al., 2023).

Síntesis crítica

Los datos disponibles sobre su utilización de iSGLT2 en personas que sufren de DM2 destacan su eficacia para controlar los niveles de azúcar en sangre y sus beneficios para el sistema cardiovascular y renal, aunque los efectos pueden diferir dependiendo del medicamento específico. Según la revisión mediante un metaanálisis, demostraron que estos fármacos reducen de manera significativa los eventos cardiovasculares y renales, lo que apoya su consideración como la opción preferida para pacientes con alto riesgo de complicaciones cardíacas. Además, otras fuentes indican que las ventajas clínicas son consistentes en diversas circunstancias, aunque indica la importancia de examinar los hallazgos con atención debido a la variabilidad en los enfoques de los estudios clínicos (McGuire et al., 2021).

Sin embargo, la literatura no está libre de limitaciones (Li et al., 2023), en su metaanálisis de cohortes, evidenciaron que, si bien los iSGLT2 presentan un perfil de seguridad aceptable, existe un incremento en la incidencia de eventos adversos como las infecciones genitales y urinarias, lo que obliga a individualizar las decisiones terapéuticas. Estas enfatizan que los efectos adversos, aunque generalmente leves, no deben subestimarse, especialmente en pacientes con comorbilidades complejas o en aquellos con riesgo de cetoacidosis diabética euglucémica (Hasan et al., 2024).

Estos hallazgos ponen en manifiesto la necesidad de un seguimiento estrecho en la práctica clínica, debido a que los datos de los ensayos controlados pueden no reflejar completamente la realidad en poblaciones heterogéneas. Un aspecto fundamental es la variación en los efectos específicos de cada compuesto. En un acuerdo en Colombia, se resaltó el valor de la empagliflozina y dapagliflozina para la protección del corazón y los riñones, aunque se admite que la información comparativa directa es insuficiente (Montejo Hernández et al., 2025). Esto indica que aún no hay datos suficientes para determinar con claridad cuál de los compuestos proporciona más ventajas en ciertos grupos de pacientes. Se destaca que la selección del medicamento debe estar influenciada tanto por su

disponibilidad como por las particularidades clínicas del paciente, lo que destaca en la importancia de realizar investigaciones en contextos locales (Mendoza, Villarreal Durán, et al., 2022).

Finalmente, los acuerdos internacionales y regionales están de acuerdo en sugerir los iSGLT2 como parte del tratamiento global de la DM2, sin embargo, señalan que hay lagunas en la investigación que necesitan ser abordadas. Se recalca que aún falta información sobre la seguridad en el uso prolongado, especialmente en poblaciones de edad avanzada o con insuficiencia renal avanzada (Montejo Hernández et al., 2025). Esta revisión crítica resalta que, aunque los hallazgos son prometedores, el conocimiento actual no abarca todas las interrogantes clínicas, lo que avala la necesidad de realizar nuevas revisiones sistemáticas que incluyan la evidencia actualizada.

Vacíos y oportunidades

A pesar de la fortaleza de la información existente, todavía hay importantes lagunas en la comprensión de los iSGLT2. Una de las carencias, más significativas es la escasez de estudios que comparen directamente las diferentes moléculas de esta categoría, lo que dificulta identificar cuál brinda mayores ventajas en ciertos grupos específicos de pacientes. Asimismo, se evidenció un efecto global positivo de los iSGLT2 en resultados cardiovasculares y renales, pero no se pudieron identificar diferencias claras entre medicamentos como dapagliflozina, empagliflozina y canagliflozina (McGuire et al., 2021).

Este vacío resalta la necesidad de ensayos clínicos diseñados específicamente para evaluar la eficacia y seguridad relativa de cada agente. Un aspecto que ha sido poco analizado es la seguridad relativa a largo plazo en grupos específicos de población. Existen, además, complicaciones recurrentes como la cetoacidosis diabética euglucémica y las infecciones urinarias que, aunque no son comunes pueden tener repercusiones serias en los pacientes (Li et al., 2023).

Estas limitaciones plantean una oportunidad para que investigaciones futuras se concentren en estos grupos vulnerables y establezcan guías más precisas para un uso seguro. En el contexto regional, diversas evaluaciones y acuerdos han resaltado que los hallazgos de ensayos globales no son siempre transferibles a América Latina, debido a las disparidades en el acceso a fármacos, diferencias genéticas y circunstancias socioeconómicas (Mendoza, Mendoza, et al., 2022; Montejo Hernández et al., 2025).

Finalmente, aunque los iSGLT2 han demostrado claros beneficios en la reducción de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y en la protección renal, la evidencia aun es insuficiente para establecer su papel en desenlaces menos estudiados, como la prevención primaria de enfermedad cardiovascular en pacientes sin comorbilidades previas. Si bien los resultados son consistentes en pacientes de alto riesgo, se requiere estudios en poblaciones con riesgo intermedio o bajo para determinar la extensión real de los beneficios (Gong et al., 2022).

Explorar estas oportunidades permitirá no solo ampliar de indicaciones, sino también fortalecer la evidencia para la toma de decisiones en escenarios preventivos. La información revisada sugiere que los iSGLT2 suponen un avance significativo en el manejo de la DM2, van más allá de simplemente disminuir los niveles de azúcar en sangre, estableciéndose como una opción terapéutica que ofrece beneficios para el corazón y riñones (Gong et al., 2022; McGuire et al., 2021).

Además, se ha demostrado que los iSGLT2 disminuyen las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, frena la progresión de afecciones renales y, en ciertos casos, reducen la tasa de mortalidad cardiovascular (Gong et al., 2022; McGuire et al., 2021). Estos hallazgos han sido tan consistentes que han modificado las guías internacionales de manejo de la DM2, posicionando a los iSGLT2 como una opción preferente en pacientes con alto riesgo cardiovascular.

Simultáneamente, los estudios indican que el perfil de riesgo de estos medicamentos, aunque por lo general es positivo, necesita atención clínica y una elección prudente de los individuos que los recibirán. Se identificó un aumento en

los casos de infecciones en el tracto urinario (Hasan et al., 2024). Estas observaciones resaltan que la adopción de los iSGLT2 debe ir acompañada de protocolos claros de seguimiento, educación al paciente y estrategias de prevención de efectos adversos.

En el contexto latinoamericano, subrayan que la implementación de los iSGLT2 está condicionada por los factores como el acceso a los medicamentos, la infraestructura del sistema sanitario y la heterogeneidad epidemiológica (Mendoza, Villarreal Durán, et al., 2022; Montejo Hernández et al., 2025). Esto significa que los resultados de estudios globales deben ser considerados dentro del contexto local, y se necesitan políticas de salud pública que aseguren el acceso justo a estas terapias. La adecuación de las sugerencias a nivel regional es, por lo tanto, un factor crucial para aumentar el efecto clínico y social de los iSGLT2.

CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO

2.1. Introducción

Las revisiones sistemáticas constituyen una herramienta esencial para sintetizar el conocimiento disponible sobre eficacia y seguridad de los iSGLT2 en el control glucémico y reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Su elaboración rigurosa permite responder preguntas de investigación de manera transparente, objetiva y reproducible, favoreciendo la toma de decisiones basadas en evidencia. La Declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) proporciona un marco estandarizado para garantizar la exhaustividad y claridad en el reporte de este tipo de estudios Estrategia Metodológica.

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

Se incluyeron ensayos aleatorizados, estudios observacionales (de cohortes, casos y controles, transversales), así como revisiones sistemáticas previas y metaanálisis que evaluarán la eficacia y seguridad de los iSGLT2 en el manejo de la DM2. Estos diseños permiten integrar la evidencia de mayor calidad metodológica y garantizar la validez interna y externa de los resultados, considerando que las fuentes primarias y secundarias son las más utilizadas en estudios clínicos contemporáneos sobre esta clase farmacológica.

Se seleccionaron investigaciones realizadas en pacientes humanos adultos de cualquier sexo, diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2, independientemente de la presencia o ausencia de comorbilidades cardiovasculares o renales.

Se excluyeron estudios en animales o modelos in vitro. La elección de esta población responde al objetivo central del estudio, que busca determinar la eficacia y seguridad de los iSGLT2 en personas con DM2 y su impacto sobre la reducción

de eventos cardiovasculares y renales, principalmente en causas de morbimortalidad asociadas a esta enfermedad.

Intervenciones/exposiciones: se consideraron investigaciones que evaluarán el uso terapéutico de iSGLT2, incluyendo empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina, ertugliflozina y sotagliflozina, ya sea como monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos orales. Se incluyeron estudios que analizarán efectos sobre el control glucémico (HbA1c), glucemia en ayunas, peso corporal, presión arterial, función renal y eventos cardiovasculares mayores.

Comparadores: los estudios debían incluir comparadores tales como placebo, tratamiento estándar (por ejemplo, metformina o insulina basal), u otras intervenciones farmacológicas equivalentes. Se consideraron validos aquellos ensayos que contrastan directamente los efectos de los iSGLT2 frente a otros fármacos hipoglucemiantes o frente a la ausencia de intervención terapéutica.

Resultados (*Outcomes*): los estudios incluidos debían reportar al menos uno de los siguientes desenlaces:

- Eficacia: reducción de la hemoglobina, control glucémico sostenido, disminución de peso corporal y presión arterial
- Seguridad: incidencia de efectos adversos como infecciones genitourinarias, cetoacidosis diabética euglucémica, hipoglucemia, o eventos renales adversos.
- Eventos cardiovasculares y renales: reducción de mortalidad cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca, progresión de enfermedad renal crónica, y preservación de la tasa de filtración glomerular (TFG).

Idioma de publicación: Se seleccionaron artículos publicados en inglés y español, para asegurar la comprensión y precisión en la extracción de datos.

Periodo de publicación: Se consideraron estudios publicados desde enero 2020 hasta diciembre de 2025, con el fin de integrar la evidencia científica más reciente sobre la eficacia y seguridad de los iSGLT2.

Criterios de exclusión

Estudios publicados antes del año 2020. Se excluyeron las investigaciones publicadas previas al año mencionado, debido a que el objetivo de esta revisión sistemática fue analizar la evidencia científica más reciente y actualizada sobre la eficacia y seguridad de los iSGLT2. Esta delimitación temporal permitió integrar resultados de estudios contemporáneos alineados con las guías internacionales más recientes, que reflejan los avances clínicos y farmacológicos más relevantes en el tratamiento.

Artículos con diseño insuficiente o sin acceso a texto completo. Se excluyeron los estudios que carecían de rigurosidad metodológica, aquellos que no especificaban su tipo de diseño (ensayo clínico, cohorte, caso-control), o que presentaba deficiencias en la validez interna, como ausencia de grupo de control, escaso tamaño muestral. Se descartó artículos sin acceso al texto completo, para garantizar la revisión íntegra de la información. Opiniones de expertos, editoriales, resúmenes de congreso o literatura gris no validada. Este tipo de publicaciones se excluyó por no cumplir con los criterios de evidencia científica verificable y por carecer del proceso de revisión por pares formal.

Investigaciones en animales o modelos in vitro que no incluyan resultados aplicables en humanos. Se descartaron los estudios experimentales realizados en animales que no reportaran resultados confiables a seres humanos.

Estudios duplicados o con datos redundantes ya reportados en otras publicaciones incluidas. Para evitar la duplicación de resultados y garantizar la originalidad de la información, se excluyeron las publicaciones repetidas o que derivaran de un mismo ensayo clínico o metaanálisis previamente incluido. Solo se consideró la versión más reciente y completa, siguiendo las recomendaciones PRISMA 2020.

Publicaciones en idiomas distintos al inglés y español. Se excluyeron los artículos publicados en otros idiomas, como alemán, francés o japonés. Esta decisión metodológica garantizó la coherencia lingüística en la extracción y comparación de resultados.

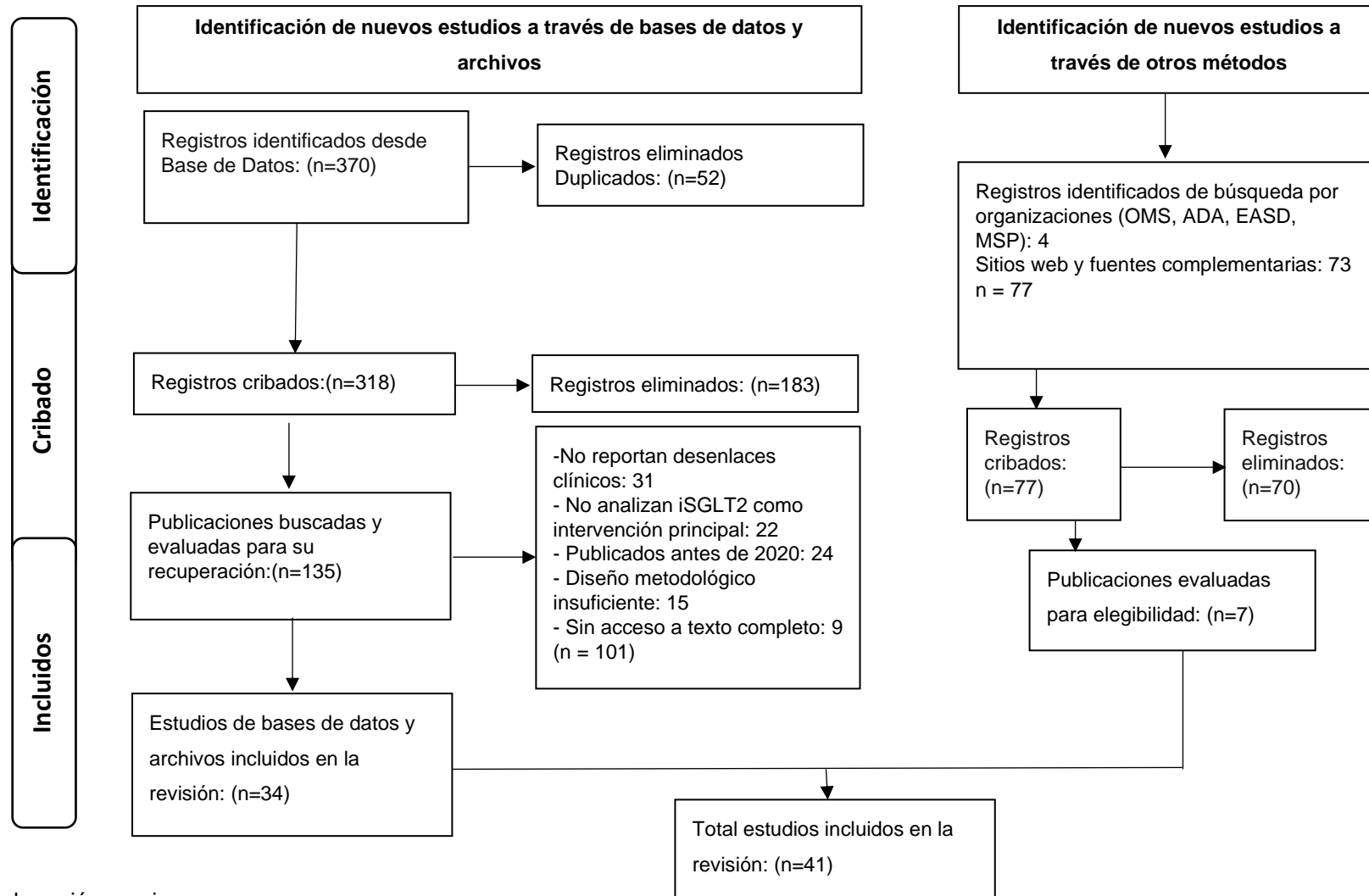
2.2. Fuentes de información y búsqueda

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library y Scielo, seleccionadas por su alto rigor científico y cobertura internacional en literatura médica. Se consultaron además registros complementarios como ClinicalTrials.gov, IC TRP de la OMS y fuentes de literatura gris (Google Scholar ProQuest y repositorios institucionales), con el propósito de identificar toda la evidencia relevante sobre la eficacia y seguridad y los iSGLT2 en el control glucémico y la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con DM2. La búsqueda abarcó publicaciones en inglés y español, comprendidas entre enero de 2020 y diciembre 2025, siguiendo los alineamientos del PRISMA 2020. Se emplearon descriptores MeSH y DeCS combinados mediante operadores booleanos AND y OR, entre los que destacaron “*Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors*”, “*Type 2 Diabetes Mellitus*”, “*Cardiovascular Diseases*”, “*Heart Failure*”, “*Renal Insufficiency*”, “*Hypoglycemic Agents*”, “*Drug Safety*” y “*Treatment Outcome*”, junto con sus equivalentes en español (inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, diabetes mellitus tipo 2, eventos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica y eficacia terapéutica). La estrategia booleana aplicada fue (“Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors” OR dapagliflozin OR empagliflozin OR canagliflozin OR ertugliflozin) AND (“Type 2 Diabetes Mellitus”) AND (“Cardiovascular Diseases” OR “Heart Failure” OR “Renal Insufficiency”) AND (“Efficacy” OR “Safety”) NOT (“Type 1 Diabetes Mellitus” OR “animal studies”), lo que permitió recuperar los estudios más relevantes y actuales sobre la eficacia hipoglucemiante, el beneficio cardiorrenal y el perfil de seguridad de los iSGLT2 en la DM2.

2.3. Estrategia de selección

La selección de estudios se realizó siguiendo las directrices del PRISMA 2020, en tres fases: primero, la identificación de los artículos mediante la terminología MESH y DECs, después el cribado inicial de títulos y resúmenes para eliminar duplicados y descartar artículos que no cumplieran con los criterios de inclusión; y al final, una revisión a texto completo de los estudios potencialmente elegibles. El proceso fue llevado a cabo por dos revisores independientes, y las discrepancias se resolvieron por consenso. El flujo de selección se documentó mediante el diagrama PRISMA 2020, que muestra las etapas de identificación, cribado y elegibilidad, garantizando la transparencia y reproducibilidad del proceso de revisión.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA (1)



Fuente: elaboración propia

2.4. Extracción de datos

La extracción de datos se efectuó de manera sistemática y rigurosa, utilizando una matriz de recolección estructurada en Microsoft Excel diseñada específicamente para esta revisión. En ella se consignaron las características clave de cada estudio incluido, tales como: autor y año de publicación, país o región, diseño metodológico, número de participantes, tipo de iSGLT2 evaluado (empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina, ertugliflozina o sotagliflozina), comparadores utilizados, variables analizadas y resultados principales. Esta información permitió garantizar una organización uniforme y comparativa de los hallazgos obtenidos.

El proceso de extracción fue llevado a cabo por dos revisores de manera independiente, con el fin de minimizar errores y sesgos de interpretación. En los casos de discrepancia, se resolvieron mediante consenso o revisión conjunta, siguiendo las directrices del PRISMA 2020. Cada artículo fue revisado en su totalidad para asegurar la obtención de datos completos sobre la eficacia y la seguridad de los iSGLT2.

Para la variable de eficacia, se migraron los datos relacionados con los cambios en la HbA1c, en control glucémico sostenido, la reducción del peso corporal, la presión arterial y los eventos cardiovasculares mayores, así como la hospitalización por insuficiencia cardíaca y la mortalidad cardiovascular. En cuanto a la variable de seguridad, se recopilaron los datos sobre la incidencia de efectos adversos, especialmente infecciones genitourinarias, cetoacidosis diabética euglucémica, hipoglucemia y eventos renales adversos.

La síntesis de datos se realizó mediante un enfoque cualitativo descriptivo, dado que los estudios incluidos presentaban heterogeneidad en sus diseños, poblaciones y métodos de medición. Los resultados se agruparon de acuerdo con las variables de estudio (eficacia y seguridad) y posteriormente se analizaron en relación con las guías internacionales y los metaanálisis recientes sobre los iSGLT2. La información sintetizada fue organizada en tablas comparativas para

facilitar la identificación de patrones, diferencias entre moléculas y tendencias generales de los resultados.

Finalmente, se elaboró un análisis interpretativo que integró los hallazgos de los estudios incluidos, destacando la relación entre los beneficios cardiorrenales y control glucémico, así como el balance entre la eficacia terapéutica y el perfil de seguridad. Este proceso permitió establecer una visión integral y actualizada sobre el papel de los iSGLT2 en la DM2, sustentando las conclusiones del estudio con evidencia científica sólida y de alta calidad.

Evaluación del riesgo de sesgo

La evaluación del riesgo de sesgo es un componente central dentro de cualquier revisión sistemática, porque esta permite identificar la solidez metodológica de los estudios incluidos y estimar cuan confiables pueden llegar a ser estos resultados. El término “sesgo” hace referencia a erros sistemáticos capaces de alterar la magnitud o la dirección de los efectos observados y, por lo tanto, comprender la validez interna o externa de una investigación. En cumplimiento de las recomendaciones PRISMA 2020, se aplicaron diferentes herramientas validadas según el tipo de diseño presente en los 41 estudios seleccionados.

En caso de los ensayos clínicos aleatorizados, se utilizó la herramienta RoB 2.0. Este instrumento valora aspectos como la generación a la intervención asignada, el manejo de datos incompletos y la coherencia entre los resultados planificados y los reportados. En general, los ensayos incluidos presentaron un riesgo de sesgo bajo, especialmente en lo relacionado con la aleatorización y la medición de los desenlaces. Algunas investigaciones mostraron “ciertas preocupaciones” en el dominio del cegamiento, lo cual era esperable por las características farmacológicas de los iSGLT2, cuyo efecto diurético puede ser evidente para los participantes. Aun así, estas observaciones no tuvieron un impacto significativo sobre la validez de los hallazgos.

El resultado fue que en los ensayos clínicos evaluados mediante RoB 2.0, la mayoría presentó un bajo riesgo de sesgo, con algunas preocupaciones leves relacionadas con el cegamiento debido a los efectos perceptibles de los iSGLT2.

En cuanto a los estudios observacionales, que constituyeron una proporción considerable de la muestra, la herramienta utilizada fue ROBINS-I. En este grupo, el riesgo de sesgo mostró mayor variabilidad. La mayoría de estudios obtuvo una calificación de riesgo moderado, atribuible sobre todo a factores de confusión propios del diseño (como diferencias basales significativas, presencia de comorbilidades o variaciones en los tratamientos previos). De igual manera se identificaron limitaciones en el tratamiento de datos faltantes y en el control de variables que podrían influir en los resultados cardiovasculares o renales. No obstante, los desenlaces clínicos como HbA1c, mortalidad y hospitalización por insuficiencia cardíaca o filtrado glomerular fueron considerados de bajo riesgo, se registra de manera estandarizada en la práctica clínica.

El resultado de los estudios observacionales que se analizaron en ROBINS-I, el riesgo fue principalmente moderado, influenciado por los factores de confusión, diferencias basales y manejo incompleto de datos, aunque los desenlaces mostraron bajo riesgo por su registro estandarizado.

Para la evidencia secundaria que son revisiones sistemáticas y metaanálisis, se empleó la herramienta AMSTAR-2. Este permite valorar elementos esenciales como la existencia de un protocolo registrado, la amplitud de la búsqueda bibliográfica, la claridad en los criterios de inclusión, la rigurosidad en la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios primarios y la consideración de la heterogeneidad. En general, las revisiones incluidas obtuvieron calificaciones de calidad alta o moderada, reflejando un adecuado nivel de transparencia y rigor. Las limitaciones más frecuentes fueron la ausencia de un protocolo y la omisión de análisis de sensibilidad para evaluar la estabilidad de los resultados, aunque estas deficiencias no comprometieron la calidad global de la evidencia.

En conjunto, la revisión del riesgo de sesgo indica que la evidencia utilizada presenta una calidad metodológica aceptable, sin elementos críticos que invaliden los resultados. La integración de ensayos clínicos con bajo riesgo, estudios observacionales con riesgo moderado, pero desenlaces bien medidos, y revisiones sistemáticas de calidad alta o intermedia ofrece un panorama consistente. Esto refuerza la solidez de los hallazgos y respalda las conclusiones acerca de la eficacia y seguridad de los inhibidores SGLT2 en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Resultados esperados

Se espera tener una síntesis crítica, organizada y actualizada de la literatura disponible acerca de la eficacia y seguridad de los iSGLT2 en el control glucémico y en la reducción de eventos cardiovasculares a personas con DM2. A través de este análisis se busca reconocer tendencias consistentes, señalar discrepancias entre estudios, valorar fortalezas metodológicas, identificar limitaciones recurrentes y detectar vacíos de conocimientos dentro de la evidencia publicada. Este proceso permitirá no solo profundizar en la comprensión clínica y farmacológica de los SGLT2, sino también ofrecer información útil para orientar decisiones terapéuticas, promover un uso de estos fármacos y plantear líneas de investigaciones futura acordes con las necesidades epidemiológicas y clínicas actuales.

Consideraciones éticas

Debido a que el presente trabajo corresponde a una revisión sistemática de literatura y no involucra contacto con participantes humanos, intervención clínica ni recolección de información personal, no fue necesario gestionar consentimiento informado ni la aprobación de un comité de ética para investigaciones en seres humanos. Aun así, se aseguró el cumplimiento de principios éticos fundamentales, tales como el rigor científico, la transparencia, la integridad y la reproducibilidad, en concordancia con las directrices de PRISMA 2020. Asimismo, se respetaron plenamente los derechos de autor, las normas de citación y el uso responsable de las fuentes bibliográficas consultadas.

CAPÍTULO III. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

En la presente investigación se incluyeron estudios publicados entre 2021 y 2025, los cuales abarcan diferentes enfoques metodológicos, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados y estudios de cohorte retrospectivo, realizados en diversas regiones del mundo. En su conjunto, las investigaciones analizadas comprenden poblaciones de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), con o sin enfermedad cardiovascular o renal crónica asociada, y en algunos casos, individuos no diabéticos con riesgo cardiorenal.

La selección de los estudios incluidos en esta revisión sistemática se fundamentó en varios criterios metodológicos y clínicos que aseguran la validez científica, actualidad y representatividad de la evidencia analizada. En primer lugar, se priorizaron investigaciones publicadas entre 2021 y 2025, con el propósito de incorporar únicamente estudios recientes que reflejen los avances contemporáneos en torno al uso de los SGLT2. Este periodo coincide con las actualizadas guías de la American Diabetes Association y de la European Association for the Study of Diabetes, que consolidan a los SGLT2 como agentes terapéuticos esenciales en el manejo cardiorenal del paciente con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Asimismo, se incluyeron metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados y estudios de cohorte multicéntricos, debido a que estos diseños proporcionan un alto nivel de evidencia, lo cual permite analizar de forma precisa tanto la eficacia terapéutica como el perfil de seguridad de los fármacos. Por ejemplo, los metaanálisis de McGuire y Giugliano agruparon poblaciones superiores a 80.000 pacientes, en donde demostró que existe una reducción significativa en la mortalidad cardiovascular y la progresión de la enfermedad renal (Giugliano et al., 2021; McGuire et al., 2021).

Por otro lado, las revisiones de Salazar Gómez y Grisales Negrete y Hasan aportaron un análisis integral de los mecanismos fisiopatológicos que sustentan estos beneficios, en donde se destaca los efectos pleiotrópicos de los SGLT2 sobre

la función endotelial y el metabolismo energético (Hasan et al., 2024; Salazar Gómez & Grisales Negrete, 2022).

De igual manera, se consideraron estudios provenientes de distintas regiones geográficas América, Europa y Asia, lo cual fortalece la validez externa y la generalización de los resultados. Ciertas investigaciones amplían la comprensión del uso de los SGLT2 en contextos poblaciones diversos, se abarca distintos perfiles clínicos, genéticos y metabólicos (Kongmalai et al., 2024; Rhee et al., 2024). Esta heterogeneidad de escenarios clínicos contribuye a que los resultados sean aplicables a distintas realidades, incluyendo las de América Latina, donde estudios conforman su impacto positivo sobre el control glucémico y el riesgo cardiovascular.

Otro criterio esencial de inclusión fue la evaluación de variables clínicas relevantes, alineadas con los objetivos del estudio, como el control glucémico medido principalmente a través de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), la incidencia de eventos cardiovasculares ofrecen datos consistentes y comparables sobre estos desenlaces, lo cual facilita una interpretación homogénea de los efectos de los diferentes inhibidores SGLT2, entre ellos dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina, ertugliflozina y sotagliflozina (Committee et al., 2024; Giugliano et al., 2021).

Finalmente, se excluyeron los artículos duplicados, lo que no presentaban resultados clínicos cuantitativos y aquellos centrados en modelos de animales o estudios preclínicos. Esta eliminación permitió concentrar el análisis en evidencia clínica robusta, con poblaciones amplias, seguimientos prolongados y resultados estadísticamente significativos. En consecuencia, los estudios seleccionados constituyen una muestra representativa, pertinente y actualizada para abordar los objetivos de esta revisión sistemática sobre la eficacia y seguridad de los inhibidores SGLT2 en la diabetes mellitus tipo 2.

El presente capítulo tiene como finalidad analizar e interpretar los resultados obtenidos a partir de la revisión sistemática de la literatura sobre la eficacia y seguridad de los inhibidores SGLT2 en el control glucémico y la reducción de

eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). A través de este análisis se busca contrastar los hallazgos de los estudios incluidos, identificando coincidencias, divergencias y patrones comunes que permitan valorar el impacto clínico de esta clase farmacológica dentro del manejo integral de la enfermedad.

El análisis se estructura conforme a las variables de investigación establecida: la eficacia, medida principalmente a través del control glucémico (hemoglobina glicosilada, peso corporal), y la seguridad evaluada mediante la incidencia de efectos adversos y el perfil de tolerancia de los distintos inhibidores SGLT2. De igual manera se consideran los efectos complementarios sobre la función cardiovascular y renal, reconociendo que los beneficios de estos fármacos trascienden el control metabólico tradicional.

De este modo, el capítulo desarrolla un examen crítico de los estudios seleccionados, valorando la calidad metodológica, la magnitud de los resultados y su aplicabilidad en contextos clínicos diversos, con énfasis en la población latinoamericana. Finalmente, los resultados obtenidos se discuten a la luz de los objetivos e hipótesis planteados, con el propósito de generar una visión integral que oriente la práctica clínica, promueva la toma de decisiones basadas en evidencia y contribuya a futuras investigaciones en el ámbito de la farmacoterapia diabética.

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) constituyen uno de los indicadores más relevantes para la evaluación del control metabólicos en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Este biomarcador refleja la media ponderada de las concentraciones plasmáticas de glucosa de los tres meses previos, resultado de la unión no enzimática e irreversible de la glucosa a la hemoglobina presente en los eritrocitos (Committee et al., 2024). Su estabilidad y correlación con el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares la convierten en el estándar de referencia internacional para valorar la eficacia terapéutica y la adherencia al tratamiento.

En la práctica clínica, se ha demostrado que una reducción sostenida de la HbA1c se asocia directamente con una disminución significativa de las complicaciones

crónicas de la diabetes, tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética, así como con una menor progresión de la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular. Según los hallazgos de la UK Prospective cada descenso de 1% en la HbA1c reduce en un 37% el riesgo de complicaciones microvasculares y en un 14% el de eventos cardiovasculares.

Este marcador, por tanto, no solo cuantifica el control glucémico, sino que predice el impacto clínico de las intervenciones antidiabéticas sobre los desenlaces a largo plazo. En el contexto de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, la HbA1c adquiere una relevancia especial, pues representa el punto de partida para medir su eficacia hipoglucemiante y su incidencia en metabolismo energético global. Los metaanálisis más recientes han demostrado que los SGLT2 reducen los niveles de HbA1c entre 0,5% y 1% manteniendo un control glucémico estable sin aumentar el riesgo de hipoglucemia.

Este descenso moderado, pero clínicamente se acompaña de otros beneficios metabólicos y hemodinámicos, con la pérdida de peso, la mejora de la función endotelial, lo que refuerza su valor como variable central en el análisis de la eficacia terapéutica (Giugliano et al., 2021).

Por consiguiente, el presente capítulo inicia con el estudio de la hemoglobina glicosilada como marcador primario del control glucémico, analizando su comportamiento en los distintos ensayos clínicos incluidos en esta revisión sistemática y su relación con los desenlaces metabólicos, cardiovasculares y renales observados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con inhibidores SGLT2.

3.1. Caracterización general de los estudios incluidos

Tabla 1. Resumen de evidencia clínica

Diseño del estudio	País / Región	Número de pacientes	Tipo de inhibidor SGLT2	Principales resultados	Ref
Metaanálisis de ensayos clínicos Metaanálisis de ensayos clínicos (CVOT)	Multicéntrico (EE. UU., Europa, Asia)	90 409	Dapagliflozina, Empagliflozina, Canagliflozina	Reducción del 23% en mortalidad cardiovascular y 35% en progresión de enfermedad renal.	(McGuire et al., 2021)
Metaanálisis de 11 estudios clínicos	Multicéntrico internacional	88 000 aprox.	VariosiSGLT2	Disminución significativa de eventos cardiovasculares mayores y hospitalización por insuficiencia cardíaca	(Giugliano et al., 2021)
Revisión sistemática	China	≈ 10 000	Dapagliflozina, Empagliflozina, Canagliflozina	Evidencia nefroprotectora en pacientes no diabéticos; reducción de albumina y progresión de la ERC	(Lv et al., 2023)
Estudios de cohorte multicéntrico	Tailandia	6 218	Dapagliflozina, Empagliflozina	Reducción de mortalidad cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca.	(Kongmalai et al., 2024)
Estudio comparativo de cohorte	Corea del Sur	4 512	Empagliflozina vs GLP-1 RA	SGLT2 más efectivos que más GLP-1 RA en preservar función renal en DM2 con ERC leve o moderada	(Rhee et al., 2024)
Metaanálisis	China	18 725	Sotagliflozina (SGLT1/2 dual)	Reducción significativa de hospitalización por insuficiencia cardíaca y eventos cardiovasculares; buena tolerabilidad.	(Lv et al., 2023)
Subanálisis del ensayo VERTIS-CV	EE. UU. / Europa	8 246	Ertugliflozina	Reducción moderada de eventos cardiovasculares; perfil de seguridad favorable y baja tasa de hipoglucemia	(Pandey et al., 2025)

Estudio observacional nacional	Corea del Sur	12 000 aprox.	Dapagliflozina, Empagliflozina	Comparación con DPP-4i muestra mayor protección renal y cardiovascular en tratamiento con SGLT2.	
Estudio descriptivo transversal	Ecuador	350	SGLT2 (uso clínico general)	Correlación entre control glucémico, reducción de HbA1c y menor riesgo cardiovascular en pacientes tratados con SGLT2.	(Mendoza, Mendoza, et al., 2022)

Nota: elaboración propia con base en los estudios incluidos en la revisión sistemática

Abreviaturas: iSGLT2: Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, CVOT:

Cardiovascular Outcomes Trial (ensayo de resultados cardiovasculares), DM2: Diabetes mellitus tipo 2, IC: Insuficiencia cardíaca, ECV: Enfermedad cardiovascular, DAPA: Dapagliflozina, EMPA: Empagliflozina, ERTU: Ertugliflozina, SOTA: Sotagliflozina

Entre los principales metaanálisis destacan los de McGuire y Giugliano, ambos con un diseño multicéntrico internacional, que incluyendo más de 90 000 pacientes y demostraron que los inhibidores SGLT2 especialmente empagliflozina, dapagliflozina y canagliflozina reducen de manera significativa los eventos cardiovasculares mayores y la progresión de la enfermedad renal. En el mismo año, Salazar Gómez y Grisales Negrete realizaron un análisis de la evidencia molecular y clínica que respalda los beneficios cardiorrenales de esta clase terapéutica, enfatizando su papel en la disminución del estrés oxidativos y la inflamación sistémica (Giugliano et al., 2021; McGuire et al., 2021; Salazar Gómez & Grisales Negrete, 2022).

Por otra parte, el estudio de Hasan de tipo revisión narrativa, amplió la comprensión del uso de los SGLT2 más allá del control glucémico, destacando su influencia positiva sobre la función endotelial y la remodelación miocárdica. De manera complementaria, Rhee efectuaron un estudio comparativo en pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica leve o moderada, evidenciando una mayor eficacia de los SGLT2 frente a los agonistas del receptor GLP-1 en la preservación de la función renal (Hasan et al., 2024; Rhee et al., 2024).

En el contexto asiático, Kongmalai desarrollaron un estudio de cohorte multicéntrico en Tailandia, el cual evaluó la seguridad y efectividad de los SGLT2 en pacientes

con DM2 e insuficiencia cardíaca, confirmando una reducción significativa en la mortalidad cardiovascular y una buena tolerancia al tratamiento. A su vez, Lv abordaron la eficacia y seguridad de los SGLT2 en pacientes no diabéticos con enfermedad renal crónica, demostrando que los beneficios nefroprotectores son independientes de la glucemia basal, lo que amplía su potencial terapéutico (Kongmalai et al., 2024; Lv et al., 2023).

De manera más reciente, Wang realizaron un metaanálisis sobre el inhibidor dual sotagliflozina, que actúa sobre los cotransportadores SGLT1 y SGLT2, mostrando una reducción significativa en la tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca y una buena tolerabilidad general. Finalmente, el estudio VERTIS-CV, analizado por Pandey, evaluó los efectos de ertugliflozina en pacientes con DM2 y enfermedad aterosclerótica, confirmando un perfil de seguridad favorable y una reducción moderada de eventos cardiovasculares mayores (Pandey et al., 2025; Wang et al., 2025).

En conjunto, los artículos incluidos en esta revisión aportan una visión integral y actualizada sobre el impacto de los inhibidores SGLT2 en la diabetes mellitus tipo 2, demostrando su eficacia y seguridad en diversos escenarios clínicos y poblacionales, de esta manera se consolida el papel que juega dentro de las recomendaciones internacionales de la ADA y la EASD como fármacos de elección en pacientes con alto riesgo cardiovascular o renal.

3.2. Análisis de las variables principales

Variable 1: Eficacia

Evaluación de la eficacia de los inhibidores SGLT2 en el control glucémico y la reducción de eventos cardiovasculares.

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 han revolucionado el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 al demostrar eficacia no solo en el control glucémico, sino también en la reducción de eventos cardiovasculares mayores en

la protección renal. Diversos estudios recientes evidencian que estos fármacos disminuyen de manera significativa los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c), la presión arterial y el peso corporal, mientras mejoran la sensibilidad a la insulina y reducen a sobrecarga hemodinámica (Chen et al., 2023; Orellana Tapia et al., 2025).

La HbA1c constituye el parámetro de referencia para evaluar el control glucémico a largo plazo. Los SGLT2 han demostrado reducir los valores de HbA1c entre 0,5% y 1.0%, dependiendo de la molécula y la población estudiada (Orellana Tapia et al., 2025). Este efecto se debe a la inhibición de la reabsorción renal de la glucosa en el túbulo proximal, promoviendo la glucosuria y, en consecuencia, la reducción sostenida de la glucemia.

El metaanálisis de Chen reportó una disminución promedio de 0,7% en la HbA1c respecto al tratamiento convencional, con beneficios consistentes en pacientes con mal control glucémico inicial. Estos hallazgos fueron corroborados por Yalcin quienes demostraron que el uso prolongado de dapagliflozina y empagliflozina mejora no solo los niveles de glucosa plasmática, sino también el perfil metabólico global, reflejando una mayor eficiencia en el control de la DM2 (Chen et al., 2023; Yalçın et al., 2025).

Efectos metabólicos y hemodinámicos

Los SGLT2 ejercen efectos metabólicos que trascienden el control de la glucosa, La pérdida calórica inducida por glucosuria favorecen una reducción del peso corporal entre 2 y 4 kg, mientras que la nutriuresis contribuye a una disminución de la presión arterial sistólica y diastólica sin provocar taquicardia refleja (Yalçın et al., 2025). Además, la disminución del estrés oxidativo y la mejora de la función endotelial se asocian a una mayor sensibilidad insulínica y a una reducción del riesgo de resistencia metabólica (Tran et al., 2024).

El estudio de Narváez-Llamuca y Jurado-Melo destacó que los iSGLT2 generan un efecto hemodinámico favorable mediante la reducción del volumen plasmático y la

presión intraglomerular, lo cual contribuye a que exista una mejora en la función renal y a una mejor carga cardíaca. Estos mecanismos explican en parte la relación entre el uso de los SGLT2 y la relación que tiene con la disminución del riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes con DM2 (Narváez-Llamuca & Jurado-Melo, 2025).

Efectos cardiovasculares

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 se han posicionado como una de las terapias antidiabéticas con mayor evidencia en la reducción del riesgo cardiovascular, modificando de manera significativa la morbilidad y mortalidad de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Su efecto benéfico trasciende el control glucémico, pues actúan sobre múltiples mecanismos fisiopatológicos que inciden en la función cardíaca, hemodinámica y metabólica (Chen et al., 2023; Orellana Tapia et al., 2025).

Desde un punto de vista fisiológico, los SGLT2 disminuyen la reabsorción renal de sodio y glucosa, lo que induce natriuresis y diuresis osmótica, reduciendo el volumen plasmático y la presión de llenado ventricular. Este efecto contribuye a una menor precarga y poscarga, optimizando la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo (Narváez-Llamuca & Jurado-Melo, 2025). Además, al disminuir el estrés oxidativo y la inflamación sistémica, los SGLT2 promueven una mejoría de la función endotelial y microvascular, lo que incrementa la perfusión miocárdica y a la vez se reduce la rigidez arterial (Tran et al., 2024).

A nivel metabólico cardíaco, los SGLT2 inducen un cambio en el sustrato energético del miocardio, promoviendo una mayor oxidación de cuerpos cetónicos en lugar de glucosa, lo que se traduce en una mayor eficiencia energética del corazón (Chen et al., 2023). Esta adaptación metabólica se asocia a una disminución del consumo de oxígeno miocárdico y una mejor contractilidad, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF) y preservada (HFpEF).

Estudios recientes, como los analizados Narváez-Llamuca y Jurado-Melo (Narváez-Llamuca & Jurado-Melo, 2025) confirman que el tratamiento con empagliflozina y dapagliflozina reduce las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en un rango de 25% a 35%. Independientemente de la presencia de diabetes. Estos resultados coinciden con los metaanálisis de Chen, quienes documentaron una reducción significativa de los eventos cardiovasculares mayores que incluyen muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, con un beneficio absoluto superior al de otros antidiabéticos orales (Chen et al., 2023).

Por otro lado, (Yalçın et al., 2025) reportaron en los puntajes de riesgo cardiovascular global y en los niveles de biomarcadores inflamatorios (PCR ultrasensible, IL-6), lo que evidencia un efecto antiinflamatorio directo de los SGLT2. Estos resultados consolidan la hipótesis de que su acción va más allá del control glucémico, actuando como moduladores del “continuum cardiorenal-metabólico”, concepto clave en la fisiopatología de la DM2.

En cuanto a la comparación entre moléculas, la empagliflozina ha demostrado que tiene un efecto más fuerte en la reducción de la mortalidad cardiovascular total y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, mientras que la dapagliflozina presenta un mayor beneficio en la prevención de la progresión renal y en pacientes con fracción de eyección preservada (Orellana Tapia et al., 2025). La canagliflozina, ofrece una eficacia comparable, sin embargo, ha demostrado una ligera incidencia de infecciones urinarias, sin comprometer su efecto cardioprotector (Confederat et al., 2025).

De forma innovadora, la sotagliflozina, ha mostrado una reducción significativa de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular, atribuida a la combinación de sus efectos glucémicos e intestinales (Tran et al., 2024). Este doble mecanismo amplía el espectro de acción y ofrece ventajas terapéuticas en pacientes con disfunción cardíaca avanzada.

En resumen, estos medicamentos han demostrado grandes beneficios y sobre todo ser consistentes en la reducción de eventos cardiovasculares mayores, la mortalidad y la hospitalización por insuficiencia cardíaca. Estos resultados han llevado a su recomendación prioritaria en las guías internacionales ADA/EASD (2024) como fármacos de elección para pacientes con DM2 y riesgo cardiovascular alto. En conjunto, los efectos hemodinámicos, metabólicos y antiinflamatorios de esta clase terapéutica la posicionan como una estrategia integral de protección cardiorrenal.

Comparación entre moléculas: dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina, ertugliflozina y sotagliflozina

La evidencia comparativa entre los diferentes inhibidores SGLT2 muestra algunas diferencias en cuanto a eficacia y perfil de seguridad, aunque todos comparten un mecanismo de acción similar que se basa en la inhibición de la reabsorción tubular de glucosa y sodio. Según Orellana Tapia (Orellana Tapia et al., 2025) la dapagliflozina y la empagliflozina presentan los mayores beneficios globales sobre el control glucémico y la protección cardiovascular, con reducciones promedio de hemoglobina glicosilada entre 0,6% y 0,8% y una disminución de la hospitalización por insuficiencia cardíaca cercana al 30%.

Por su parte, la canagliflozina ha demostrado un efecto notable sobre la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC) y una disminución significativa de la albuminuria, aunque algunos estudios reportan una ligera mayor incidencia de infecciones genitourinarias (Confederat et al., 2025). En el metaanálisis de Chen esta molécula fue especialmente eficaz en la reducción de los eventos cardiovasculares mayores (MACE), mientras que la ertugliflozina, aunque con menor volumen de evidencia, mostró resultados favorables en la reducción de la mortalidad cardiovascular en pacientes con DM2 y enfermedad aterosclerótica establecida (Chen et al., 2023).

En cuanto a la sotagliflozina, su mecanismo dual de inhibición de SGLT1 y SGLT2 amplían sus efectos tanto renales como intestinales, mejorando la absorción de

glucosa y de esta manera reduciendo la hiperglucemia posprandial (Tran et al., 2024). Estudios recientes confirman que esta molécula no solo mantiene la eficacia hipoglucemiante observada con otros SGLT2, sino que ofrece un beneficio adicional en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, gracias a su acción sobre el metabolismo energético del miocardio (Yalçın et al., 2025).

En conjunto, a pesar de ciertas diferencias en la magnitud de estos fármacos, la evidencia sugiere que empagliflozina y dapagliflozina son moléculas que tienen mayor respaldo clínico, gracias al impacto que tiene en la parte cardiovascular, mientras que canagliflozina y sotagliflozina destacan por los beneficios renales y hemodinámicos específicos. Estas variaciones permiten una selección terapéutica individualizada, adaptada al perfil clínico y comorbilidades de cada paciente.

Variable 2

Evaluación del perfil de seguridad y tolerabilidad de los iSGLT2 en pacientes con DM2

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) presentan, un perfil de seguridad favorable en personas que presentan esta patología, presentando una baja probabilidad de hipoglucemia cuando se aplica en monoterapia o una combinación de fármacos que no inducen hipoglucemia (metformina).

Sus eventos adversos más frecuentes se derivan del mecanismo de acción (glucosuria y natriuresis), estos predominan en las infecciones genitourinarias leves, de depleción de volumen en situaciones predisponentes y, en raras ocasiones, la cetoacidosis diabética euglucémica (CAD-e). La evidencia clínica coincide en que estos eventos, se pueden llegar a prevenir y ser manejados de una mejor manera cuando haya una buena educación al paciente, selección adecuada y un seguimiento (Acuña Núñez et al., 2021; Alvarado Castillo et al., 2024).

Infecciones genitourinarias leves

Las infecciones genitourinarias leves son el efecto adverso que con mayor frecuencia se observa en los pacientes que reciben los SGLT2. Este tipo de infecciones, generalmente de origen fúngico o bacteriano, aparece como consecuencia del aumento de glucosa en la orina que se produce por la acción farmacológica de estos medicamentos. Al disminuir la reabsorción tubular de glucosa en la nefrona proximal, se genera un ambiente húmedo y rico en sustratos que facilitan la proliferación de microorganismos en el tracto urinario y en la región genital (Acuña Núñez et al., 2021).

La glucosuria persistente favorece a que exista un crecimiento como *Candida albicans*, *Candida glabrata* y *Escherichia coli*, agentes que suelen identificarse con mayor frecuencia en la práctica clínica en pacientes tratados con SGLT2. De ahí las mujeres presentan más casos de vulvovaginitis micótica y los hombres mayor probabilidad de balanitis o balanopostitis, especialmente durante las primeras semanas o meses posteriores al inicio del tratamiento (Lucero Álvarez et al., n.d.).

Las cifras reportadas en la literatura muestran que presentan estas infecciones puede afectar aproximadamente entre 4% y 10% de las mujeres y entre el 2% y 5% de los hombres. La probabilidad de desarrollarlas suele ser mayor en personas con antecedentes de infecciones previas, descontrol glucémico, sobrepeso u obesidad y hábitos de higiene inadecuados (Acuña Núñez et al., 2021). También influyen factores ambientales, como la exposición a climas cálidos o húmedos, situación común en varias regiones latinoamericanas, donde el aumento de la humedad local y el uso de ropa ajustada pueden favorecer a la proliferación bacteriana.

A pesar de su relativa frecuencia, la mayoría de estos cuadros clínicos se consideran leves y responden al tratamiento de una buena manera, ya sea con antibióticos tópicos, terapia sistémica. Las recurrencias suelen ser poco frecuentes y, en general, no constituyen motivo suficiente para suspender definitivamente el uso del fármaco. Es por eso, que el perfil beneficio-riesgo de los SGLT2 continúa siendo favorable, incluso en aquellos pacientes que presentan episodios aislados de infecciones recurrentes (Alvarado Castillo et al., 2024).

Desde el punto de vista preventivo, se recomiendan medidas simples pero efectivas:

- Mantener una buena higiene genital diaria, evitando el uso de jabones irritantes.
- Usar ropa interior de algodón y evitar las prendas húmedas o ajustadas.
- Garantizar una buena hidratación para ayudar al aclaramiento urinario.
- Educar al paciente antes de iniciar el tratamiento.

En los casos en que el paciente llegue a presentar una infección activa, se recomienda suspender el tratamiento de manera temporal retomarlo una vez que el cuadro haya sido controlado. Además, cuando los síntomas urinarios persisten, resulta importante valorar diagnósticos diferenciales, debido a que estos fármacos pueden producir un aumento del volumen urinario por efecto osmótico, lo cual no siempre está relacionado con un proceso infeccioso (Palanca, n.d.).

En conclusión, a pesar de que las infecciones siguen siendo los efectos adversos más reportados por el uso de los inhibidores SGLT2, su evolución habitual es leve y responde bien al manejo convencional. La implementación de medidas preventivas acompañado de una adecuada educación al paciente ayuda a disminuir su incidencia y esta permite mantener la terapia sin interrupciones innecesarias. Considerando su eficacia metabólica y los amplios beneficios cardiovasculares y renales (Alvarado Castillo et al., 2024; Lucero Álvarez et al., n.d.)

Cetoacidosis diabética euglucémica (CAD-e)

La cetoacidosis diabética euglucémica es uno de los efectos adversos poco frecuentes, pero clínicamente importante, asociado al uso de los SGLT2. Su característica relativa es la presencia de cetonemia o cetonuria con niveles de glucosa y pueden encontrarse dentro del rango normal o solo ligeramente elevados. Este cuadro suele desencadenarse cuando se reduce la disponibilidad de insulina o aumentan la producción de cuerpos cetónicos, como ayunos prolongados, dietas

muy bajas en carbohidratos, infecciones, procedimientos quirúrgicos, consumo excesivo de alcohol o la disminución abrupta de las dosis de insulina en pacientes insulino dependientes (Acuña Núñez et al., 2021).

La medida preventiva clave consiste en aplicar *sick-day rules*: lo cual consiste en suspender el fármaco ante enfermedades agudas, presencia de vómito o diarrea, en cirugías prolongadas o en una ingesta baja, vigilar la presencia de cetonas, en caso de aparecer síntomas sugestivos y buscar ayuda de manera rápida. En varios reportes de la región se enfatiza la necesidad de contar con protocolos institucionales que ayuden a un mejor y temprano diagnóstico para el manejo oportuno de esta complicación (Alvarado Castillo et al., 2024).

Riesgo de hipoglucemia (comparado con otros antidiabéticos)

Una ventaja importante de los iSGLT2 es que, a diferencia de las sulfonilureas y la insulina, estas no estimulan la secreción pancreática de insulina. Su efecto reductor de la glucosa siempre depende de la eliminación urinaria de esta, por lo que el riesgo de hipoglucemia es bajo cuando se administra de manera aislada o en combinación con metformina o agonistas del receptor GLP-1. Sin embargo, esta probabilidad aumenta cuando los episodios hipoglucémicos se emplean junto con insulina o fármacos secretagogos; por eso, se recomienda ajustar las dosis de estos últimos al iniciar un SGLT2 e indicar al paciente sobre el reconocimiento oportuno de síntomas (Acuña Núñez et al., 2021; Palanca, n.d.). Este perfil de seguridad contribuye a una mejor tolerancia del tratamiento y ayuda a tener una mejor adherencia (Lucero Álvarez et al., n.d.).

Síntesis aplicativa

La seguridad global de los iSGLT2 es favorable cuando hay una elección del paciente y se aplican medidas preventivas: educación higiénica para reducir infecciones genitales, *sick-day rules* para CAD-e y ajuste de insulina/sulfonilureas para evitar hipoglucemias. En entornos latinoamericanos, se recomienda aplicar protocolos de inicio y seguimiento, con especial atención en adultos mayores,

pacientes con depleción de volumen, enfermedad renal avanzada o múltiples comorbilidades (Alvarado Castillo et al., 2024). Estas medidas permiten mantener el alto beneficio clínico y optimizar la seguridad y adherencia.

Evaluación del balance beneficio–riesgo

El perfil global de los iSGLT2 favorece claramente el beneficio clínico cuando se consideran una reducción de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, la nefroprotección y la baja probabilidad de hipoglucemia (Acuña Núñez et al., 2021; Alvarado Castillo et al., 2024) Las infecciones genitourinarias forman parte del evento más frecuente, con presentación leve a moderada, y se controlan con tratamiento estándar sin necesidad habitual de suspender el fármaco (Acuña Núñez et al., 2021).

Análisis de la seguridad renal y cardiovascular a largo plazo

Desde la seguridad renal, los iSGLT2 tienen un comportamiento consistente con su mecanismo: descenso inicial discreto de la TFG por restauración de la retroalimentación túbulo-glomerular, acompañado de estabilización y enlentecimiento de la pérdida de función renal, hay una reducción albuminuria y menor progresión de ERC en el tiempo (Acuña Núñez et al., 2021).

En el plano cardiovascular, la evidencia observacional y de síntesis recomienda una seguridad sostenida junto a beneficios clínicos (menos hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, menor carga de eventos mayores) que pueden persistir a largo plazo y superan el riesgo de eventos adversos (Lucero Álvarez et al., n.d.). En pacientes frágiles o con comorbilidades múltiples, es importante tener un inicio prudente, control de PA/volumen y la reevaluación en las primeras semanas para minimizar hipotensión o mareos.

Comparación de efectos secundarios entre moléculas

A nivel de clase, los iSGLT2 comparten un perfil de seguridad similar (IGU leves, diuresis/natriuresis, rara CAD-e). Las diferencias entre moléculas suelen ser distintas y condicionadas por el contexto clínico:

- Dapagliflozina y empagliflozina: tasas comparables de IGU; tienen buena tolerancia general cuando se educa en higiene genital y se asegura hidratación (Acuña Núñez et al., 2021).
- Canagliflozina: perfil semejante; ciertos reportes clínicos señalan mayor recurrencia de micosis genital en personas predispuestas, lo que se maneja con intervención temprana y medidas preventivas (Acuña Núñez et al., 2021; Alvarado Castillo et al., 2024).
- Ertugliflozina: datos clínicos con seguridad aplicable, monitorizar depleción de volumen al inicio en pacientes añosos o con diuréticos (Acuña Núñez et al., 2021).
- Sotagliflozina (SGLT1/2 dual): comparte el perfil de clase; por su acción intestinal (SGLT1) puede asociar molestias gastrointestinales leves (p. ej., diarrea) en algunos pacientes (Alvarado Castillo et al., 2024).

En todas las moléculas, con el uso de monoterapia o metformina su riesgo de hipoglucemia es bajo y puede aumentar con la combinación de insulina o sulfonilureas, por lo que se recomienda ajustar dosis de estos últimos al iniciar SGLT2 (Acuña Núñez et al., 2021; Palanca, n.d.). La estrategia de selección individualizada (historial de IGU, estado de volumen, comorbilidades).

Efectos complementarios y cardiorrenales

Las investigaciones científicas recientes han fortalecidos el papel de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) como fármacos multifuncionales, capaces de ofrecer beneficios que trascienden el control glucémico tradicional en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Estos efectos cardiorrenales complementarios se derivan de mecanismos fisiopatológicos interconectados que impactan

simultáneamente la función cardíaca, renal y vascular, respaldando la hipótesis de que los SGLT2 ejercen un efecto protector integral dentro del llamado *continuum cardiorrenal-metabólico* (Braunwald, 2022; Rodríguez Yáñez et al., 2023).

Beneficios en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y preservada

Los iSGLT2 han demostrado una reducción de manera permanente las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, tanto en pacientes con fracción de eyección reducida (HFrEF) como con fracción de eyección preservada (HFpEF), independientemente de la presencia de diabetes. Su acción se relaciona con una combinación de efectos hemodinámicos, metabólicos y celulares: disminución del volumen intravascular por natriuresis osmótica, reducción de la precarga y poscarga, mejoría en la contractilidad ventricular y redistribución energética hacia una mayor utilización de cuerpos cetónicos como fuente de energía (Rodríguez Yáñez et al., 2023).

En el ámbito clínico, estudios multicéntricos y revisiones sistemáticas han demostrado reducciones del 30 % en hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y mejoras significativas en la clase funcional de la NYHA, la calidad de vida y la capacidad de ejercicio. Estos efectos se observan tanto con dapagliflozina como con empagliflozina, confirmando que los beneficios cardiovasculares son independientes de los niveles de glucosa, lo que respalda su uso en pacientes no diabéticos con insuficiencia cardíaca (Braunwald, 2022).

A nivel molecular, los SGLT2 contribuyen a disminuir la rigidez arterial y la hipertrofia ventricular izquierda, a través de la reducción del estrés oxidativo y la inflamación miocárdica (Benítez et al., 2025).

En conjunto, los iSGLT2 tienen lugar como pilares terapéuticos importantes en el manejo de la insuficiencia cardíaca, con evidencia sólida de reducción de hospitalizaciones, mejora sintomática y aumento de la supervivencia a largo plazo (Braunwald, 2022; Dulcey et al., 2023).

Implicaciones en la progresión de la enfermedad renal crónica

Aparte de su influencia en el sistema cardiovascular los inhibidores SGLT2 presentan un notable efecto nefroprotector, resultado de mecanismos tanto hemodinámicos como celulares. Su función principal se centra en reestablecer la retroalimentación túbulo-glomerular, reduciendo la hiperfiltración y la presión intraglomerular mediante la vasoconstricción de la arteriola aferente y la reducción del flujo plasmático renal (Rodríguez Yáñez et al., 2023). Este proceso mejora la autorregulación renal, disminuye la proteinuria y enlentece la progresión hacia estadios avanzados de enfermedad renal crónica (ERC).

De acuerdo con Salmeri los SGLT2 ayudan a mejorar función renal y a reducir el estrés oxidativo y la inflamación tubular, manteniendo la integridad estructural del parénquima (Salmeri et al., 2021). Asimismo, tiene un efecto diurético moderado y la disminución del volumen extracelular favorecen una reducción sostenida de la presión arterial sin comprometer la perfusión renal. En estudios de seguimiento prolongado, los pacientes que fueron tratados con estos fármacos presentaron una menor tasa de declive anual de TFG y disminución del riesgo de ingreso por insuficiencia renal aguda (Benítez et al., 2025).

Por otra parte, los beneficios renales y cardiovasculares parecen estar interconectados. Según la bibliografía la disminución de la albumina y la estabilización de la TFG están acompañadas de una reducción en los eventos cardiovasculares mayores, lo que tiene mayor impacto en la protección renal la protección cardíaca son manifestaciones paralelas de una misma acción terapéutica multifactorial (Dulcey et al., 2023).

En términos clínicos, el uso prolongado de iSGLT2 reduce la necesidad de usar terapias sustitutivas como la diálisis y mejora la calidad de vida de los pacientes con ERC leve o moderada, tanto diabéticos como no diabéticos (Salmeri et al., 2021).

3.3. Análisis comparativo de resultados

Comparación de los hallazgos entre estudios y moléculas

La eficacia y seguridad de los inhibidores SGLT2 han sido analizadas en distintos estudios clínicos y metaanálisis, mostrando resultados coherentes, aunque con variaciones dependiendo de la molécula utilizada. Los estudios más destacados incluyen empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina y ertugliflozina, siendo la empagliflozina la que ha demostrado mayores beneficios cardiovasculares y renales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y riesgo cardiovascular elevado. En el estudio EMPA-REG OUTCOME, se observó una disminución considerable del 38 % en la mortalidad cardiovascular en pacientes tratados con empagliflozina (Mendoza Pincay et al., 2024), lo que respalda su uso en pacientes con alto riesgo cardiovascular.

En comparación, se ha comprobado que la dapagliflozina también disminuye los eventos cardiovasculares, aunque su impacto en la mortalidad por causas cardiovasculares no fue tan pronunciado como la empagliflozina. En el DECLARE-TIMI 58, dapagliflozina mostró una reducción de 17 % en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (MACE), con una mejora destacada en la insuficiencia cardíaca (Pinto et al., 2022). Por otro lado, la canagliflozina también es efectiva en la reducción de estos eventos, presentando un perfil de seguridad más complicado dado que se liga a un mayor riesgo de infecciones de tracto urinario y fracturas óseas (Balarezo-García et al., 2025).

Por otro lado, ertugliflozina, aunque con menos evidencia, ha mostrado una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad aterosclerótica ya diagnosticada, lo que la convierte en una opción válida para este tipo de pacientes (Mendoza Pincay et al., 2024). Sin embargo, la mayoría de los estudios no reportan resultados tan robustos como los obtenidos con dapagliflozina o empagliflozina.

Identificación de diferencias metodológicas y poblacionales

Las diferencias metodológicas de los estudios son un factor fundamental en la diversidad de los resultados. Los ensayos clínicos poseen criterios de inclusión que difieren edad, comorbilidades, nivel de gravedad de la enfermedad renal y presencia de insuficiencia cardíaca, lo que afecta a los resultados observados. Por ejemplo, en el EMPA-REG OUTCOME, empagliflozina se probó principalmente en pacientes con riesgo cardiovascular elevado, mientras que en el DECLARE-TIMI 58, dapagliflozina incluyó una población más diversa, con pacientes de riesgo cardiovascular bajo, lo que podría explicar la diferencia en los resultados de mortalidad cardiovascular (Giugliano et al., 2021).

Además, las duraciones de los estudios también influyen significativamente. En investigaciones prolongadas (más de 4 años), como el CREDENCE, los efectos sobre la insuficiencia renal se hacen más evidentes, con una reducción de la progresión de la enfermedad renal en pacientes tratados con canagliflozina (Pinto et al., 2022). En comparación, los estudios más cortos (1–2 años) muestran principalmente beneficios metabólicos y de control glucémico, sin mostrar un impacto tan marcado en la mortalidad cardiovascular o la progresión renal.

Las diferencias poblacionales entre regiones también son un factor que genera variabilidad en los resultados. Por ejemplo, los latinoamericanos, quienes presentan una tasa más elevada de obesidad y enfermedad renal crónica, podrían obtener mayores beneficios de los efectos renales de los SGLT2 en comparación con las poblaciones de Europa o Estados Unidos (Balarezo-García et al., 2025). Además, investigaciones han demostrado que la efectividad de los medicamentos puede diferir según el perfil genético y el tratamiento que se ha utilizado simultáneamente (Nouel et al., n.d.).

Discusión de la heterogeneidad de los resultados (factores genéticos, duración del tratamiento, condiciones clínicas)

La heterogeneidad de los resultados observada en los estudios de SGLT2 puede explicarse por varios factores. Uno de los más relevantes es la variabilidad genética en la población estudiada. Se sabe que la genética del paciente puede influir en la resistencia a la insulina, la función renal y la respuesta a los medicamentos, lo que puede alterar la magnitud de los efectos observados con los inhibidores SGLT2 (Pinto et al., 2022).

Además, la duración del tratamiento juega un papel crucial. Mientras que los estudios a corto plazo (≤ 2 años) se enfocan principalmente en resultados glucémicos y efectos sobre la presión arterial, los estudios de seguimiento prolongado (≥ 4 años) muestran beneficios más amplios en eventos cardiovasculares mayores y la progresión renal (Giugliano et al., 2021; Nouel et al., n.d.).

Finalmente, los factores clínicos son cruciales en la variabilidad que se observa. La presencia de comorbilidades como insuficiencia renal crónica avanzada, insuficiencia cardíaca e hipertensión puede modificar los resultados obtenidos. Los estudios indican que los pacientes con alto riesgo cardiovascular o enfermedad renal crónica son los que más se benefician de los SGLT2, lo que refuerza la necesidad de selección adecuada de pacientes para optimizar los beneficios (Mendoza Pincay et al., 2024).

Síntesis

En resumen, los resultados de los estudios de inhibidores SGLT2 muestran una gran eficacia y seguridad en la reducción de eventos cardiovasculares mayores y la protección renal, aunque las diferencias metodológicas, la heterogeneidad poblacional y los factores genéticos influyen en los efectos observados. Los iSGLT2 son herramientas valiosas en el tratamiento de DM2, con beneficios destacados en pacientes con alto riesgo cardiovascular y renal.

Análisis de la hipótesis

La hipótesis planteada en este trabajo es que:

“Los inhibidores SGLT2 son eficaces y seguros en el control glucémico y la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).”

Para evaluar si esta hipótesis se sostiene, se debe considerar la evidencia acumulada proveniente de los estudios clínicos, metaanálisis y revisiones sistemáticas analizadas a lo largo de este capítulo. En base a los resultados que se obtuvieron, se puede afirmar que los inhibidores SGLT2 presentan tanto eficacia como seguridad en el contexto de la diabetes tipo 2, con efectos que han sido probados en la reducción de HbA1c, la presión arterial, el peso corporal, y una notable mejora en los desenlaces cardiovasculares y renales.

Evaluación de la hipótesis

La revisión de los estudios incluidos en esta investigación ha revelado resultados sólidos que respaldan la hipótesis planteada en gran medida, aunque con algunas variaciones de magnitud en cuanto a la efectividad y el perfil de seguridad entre las diferentes moléculas de la clase SGLT2. La dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina y ertugliflozina demostraron ser eficaces en la reducción de la HbA1c entre un 0,5 % y 1 %, lo que coincide con los resultados esperados de acuerdo con la hipótesis (Giugliano et al., 2021; McGuire et al., 2021).

En cuanto a los eventos cardiovasculares, los iSGLT2 han mostrado una reducción significativa en la mortalidad cardiovascular y en la hospitalización por insuficiencia cardíaca, con una mejoría en la función cardíaca (Mendoza Pincay et al., 2024), hecho, en el EMPA-REG OUTCOME, se observó una reducción del 38 % en la mortalidad cardiovascular en pacientes que fueron tratados con empagliflozina, lo que confirma el impacto positivo que tienen estos fármacos en la salud cardiovascular en pacientes con alto riesgo. Asimismo, en el DECLARE-TIMI 58,

dapagliflozina redujo la hospitalización por insuficiencia cardíaca en un 20 %, lo que refleja el efecto beneficioso de los iSGLT2, independientemente de su acción sobre la glucosa (Pinto et al., 2022).

En cuanto al perfil de seguridad, los efectos secundarios como infecciones genitourinarias son muy comunes, pero generalmente leves, y se manejan de manera adecuada con preventivas y educativas (Acuña Núñez et al., 2021). Las preocupaciones sobre la cetoacidosis diabética euglucémica (CAD-e) son reales, pero raras, y los protocolos de manejo (como las “sick-day rules”) minimizan significativamente este riesgo (Alvarado Castillo et al., 2024).

Determinación si la evidencia revisada confirma o respalda parcialmente la hipótesis

La evidencia revisada respalda en gran medida la hipótesis de que los inhibidores SGLT2 son eficaces y seguros en el control glucémico y la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con DM2. Los resultados mostraron que los SGLT2 son efectivos en la reducción de HbA1c, presión arterial y peso corporal, lo que coincide con las expectativas de la hipótesis. Además, los efectos cardiovasculares están fuertemente respaldados por los ensayos EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58, y CREDENCE, que validan estos beneficios a lo largo del tiempo (McGuire et al., 2021).

Sin embargo, algunos estudios presentan variabilidad en la magnitud de los beneficios, lo que sugiere que la eficacia de los SGLT2 podría estar influenciada por factores poblacionales y clínicos. Por ejemplo, canagliflozina ha mostrado un beneficio más notorio en la protección renal, pero presenta un perfil de seguridad algo más restringido debido a la mayor incidencia de infecciones genitourinarias y efectos sobre la función ósea (Pinto et al., 2022).

Argumentación con base en los resultados comparativos y guías internacionales

El análisis comparativo entre las moléculas también refuerza la hipótesis, muestra que, a pesar de las diferencias en los efectos secundarios y las indicaciones específicas, los inhibidores SGLT2 en general tienen eficacia comparativa en la reducción de la HbA1c y en los eventos cardiovasculares. Las guías internacionales respaldan su uso como terapia de segunda línea en pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular debido a su impacto multifactorial en la reducción de eventos cardiovasculares mayores (MACE), hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y progresión renal (Committee et al., 2024).

Con base en la evidencia revisada, se reafirma la hipótesis inicial de que los inhibidores SGLT2 son fármacos de elección para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, en especial para los pacientes con riesgo cardiovascular y renal. Los beneficios observados en los estudios son multifactoriales, incluyendo mejoría en el control glucémico, reducción de eventos cardiovasculares y preservación de la función renal (Braunwald, 2022).

CONCLUSIONES

- Los resultados de esta revisión sistemática confirman que los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) son eficaces y seguros en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), al ofrecer beneficios que trascienden el control glucémico tradicional.
- En relación con la eficacia, los iSGLT2 demostraron reducciones significativas de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y mejoras en parámetros metabólicos como el peso corporal, la presión arterial y la sensibilidad a la insulina, con un impacto positivo sostenido en el tiempo. Además, evidenciaron efectos cardiovasculares y renales protectores, disminuyendo la mortalidad cardiovascular, las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y la progresión de la enfermedad renal crónica, lo que los posiciona como fármacos de elección en pacientes con alto riesgo cardiorrenal.
- Respecto a la seguridad, los iSGLT2 presentaron un perfil favorable, con baja incidencia de efectos adversos graves. Las infecciones genitourinarias fueron los eventos más comunes, pero generalmente leves y manejables; mientras que la cetoacidosis diabética euglucémica fue poco frecuente.
- Entre las distintas moléculas, empagliflozina y dapagliflozina mostraron los mejores resultados globales en reducción de eventos cardiovasculares y preservación renal, seguidas de canagliflozina y ertugliflozina, con eficacia comparable.
- Finalmente, los hallazgos respaldan la hipótesis de investigación al demostrar que los iSGLT2 no solo controlan la glucosa, sino que también reducen el riesgo cardiovascular y renal, consolidándose como una herramienta terapéutica esencial para el manejo integral de la DM2.

RECOMENDACIONES

- Los hallazgos de esta revisión sistemática permiten recomendar la incorporación progresiva de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) como parte esencial del manejo integral de la diabetes mellitus tipo 2, en especial en pacientes con riesgo cardiovascular y renal elevado. Es fundamental que los profesionales de la salud tengan mayor conocimiento de las guías actualizadas, considerando sus beneficios comprobados en la reducción de eventos cardiovasculares, hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y progresión de la enfermedad renal crónica. Asimismo, se recomienda que exista un mejor vínculo médico-paciente para fortalecer la educación respecto al uso adecuado de estos fármacos, la identificación temprana de efectos adversos y la importancia de la adherencia terapéutica, con el fin de optimizar los resultados clínicos y reducir complicaciones a largo plazo.
- Desde una perspectiva social, esta investigación puede aportar significativamente al mejorar la calidad de vida de las personas con diabetes mellitus tipo 2, al promover alternativas terapéuticas más seguras y efectivas que reduzcan la carga de enfermedad y los costos asociados a hospitalizaciones y complicaciones crónicas. Finalmente, se recomienda fomentar nuevas investigaciones regionales y multicéntricas que permitan generar evidencia local, donde se adapten características epidemiológicas y socioeconómicas de América Latina, contribuyendo así al diseño de estrategias de intervención más equitativas, sostenibles y basadas en evidencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Acuña Núñez, I. M., Padilla Elizondo, D. S., & Rojas Zúñiga, A. G. (2021). Inhibidores del cotransportador de sodio - glucosa tipo 2. *Revista Médica Sinergia*, 6(6), e678. <https://doi.org/10.31434/rms.v6i6.678>
- Almero Ballesteros, B., Tárraga Marcos, L., Madrona Marcos, F., Romero de Ávila, J., & Tárraga López, P. J. (n.d.). *Diabetes e insuficiencia cardíaca. ¿son los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo dos el futuro del tratamiento? Diabetes e insuficiencia cardíaca. ¿son los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo dos el futuro del tratamiento? Diabetes and heart failure. Are type two sodium-glucose cotransporter inhibitors the future of treatment? 2*, 209–234. <https://doi.org/10.19230/jonnpr.4443>
- Alvarado Castillo, L. F., Cerdas Ruiz, K. P., & Madrigal Espinoza, J. A. (2024). Rol de los inhibidores de SGLT2 en pacientes con comorbilidad cardiovascular, renal, hematológica y su implementación a nivel institucional en Costa Rica. *Revista Ciencia y Salud Integrando Conocimientos*, 8(3), 101–108. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v8i3.791>
- Balarezo-García, M. G., Suárez-Páez, D. A., Arellano-Oleas, Y. E., & Toro-Bautista, D. M. (2025). Potencial cardiometabólico y antineoplásico de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) [Cardiometabolic and antineoplastic potential of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (iSGLT2)]. *Sanitas. Revista Arbitrada de Ciencias de La Salud*, 4(especial2), 73–80. <https://doi.org/10.62574/8q2gm469>
- Benítez, E. J. M., Benítez, C. C. M., Milian, H. M. E., & Florencia, F. A. M. (2025). Relación entre el control glucémico y el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2. Una revisión sistemática. *RECIMUNDO*, 9(2), 405–420. [https://doi.org/10.26820/recimundo/9.\(2\).abril.2025.405-420](https://doi.org/10.26820/recimundo/9.(2).abril.2025.405-420)

- Braunwald, E. (2022). SGLT2 inhibitors: the statins of the 21st century. *European Heart Journal*, 43(11), 1029–1030. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab765>
- Chen, J. Y., Pan, H. C., Shiao, C. C., Chuang, M. H., See, C. Y., Yeh, T. H., Yang, Y., Chu, W. K., & Wu, V. C. (2023). Impact of SGLT2 inhibitors on patient outcomes: a network meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12933-023-02035-8>
- Committee, A. D. A. P. P., ElSayed, N. A., Aleppo, G., Bannuru, R. R., Beverly, E. A., Bruemmer, D., Collins, B. S., Cusi, K., Darville, A., Das, S. R., Ekhlaspour, L., Fleming, T. K., Gaglia, J. L., Galindo, R. J., Gibbons, C. H., Giurini, J. M., Hassanein, M., Hilliard, M. E., Johnson, E. L., ... Gabbay, R. A. (2024). Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*, 47(Supplement_1), S1–S4. <https://doi.org/10.2337/DC24-SINT>
- Confederat, L. G., Dragostin, O. M., & Condurache, M. I. (2025). SGLT2 Inhibitors and the Risk of Urogenital Infections: A Concise Review. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 14, Number 6). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/jcm14061960>
- Dulcey, L., Theran, J., Cabrera, V., Parales, R., Caltagironne, R., Blanco, E., & Ciliberti, M. (2023). Perfil de seguridad y beneficios de los fármacos antidiabéticos en cuanto al riesgo cardiovascular. *Acta Bioclínica*, 13(26), 201–225. <https://doi.org/10.53766/acbio/2023.13.26.11>
- Encalada Iñiguez, L. K., Vega Espinoza, E. V., & Aguirre Fernández, R. E. (2025). Inhibidores del Cotransportador Sodio-Glucosa Tipo 2 en la Diabetes Mellitus Tipo 2 en Adultos. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 9(1), 1196–1227. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i1.15879

- Giugliano, D., Longo, M., Scappaticcio, L., Bellastella, G., Maiorino, M. I., & Esposito, K. (2021). SGLT-2 inhibitors and cardiorenal outcomes in patients with or without type 2 diabetes: a meta-analysis of 11 CVOTs. *Cardiovascular Diabetology*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01430-3>
- Gong, C., Shen, S. C., Zhang, K., Zhou, L., Shen, J. J., Zhao, J. Y., Ding, S. G., Ma, L. K., & Gao, H. (2022). Association of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors with cardiovascular outcome and safety events: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.926979>
- Hasan, I., Rashid, T., Jaikaransingh, V., Heilig, C., Abdel-Rahman, E. M., & Awad, A. S. (2024). SGLT2 inhibitors: Beyond glycemic control. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology*, 35. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2024.100335>
- Jerez Fernández, C. I., Medina Pereira, Y. A., Ortiz Chang, A. S., González Olmedo, S. I., & Aguirre Gaete, M. C. (2022). Fisiopatología y alteraciones clínicas de la diabetes mellitus tipo 2. *Revista Nova Publicación Científica En Ciencias Biomédicas*, 20(38), 65–103. <https://doi.org/10.22490/24629448.6184>
- Kongmalai, T., Tansawet, A., Pattanaprteep, O., Ratanatharathorn, C., Amornritvanich, P., Looareesuwan, P., Boonwatcharapai, B., Khunakorncharatphong, A., Nimitphong, H., Srinonprasert, V., & Thakkinstian, A. (2024). Can SGLT-2 inhibitors improve cardiovascular outcomes and ensure safety for patients with type 2 diabetes and heart failure in Thailand? A real-world multicentre retrospective cohort study. *BMJ Open*, 14(12). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-090226>
- Li, C. X., Liu, T. T., Zhang, Q., Xie, Q., Geng, X. H., Man, C. X., Li, J. Y., Mao, X. Y., Qiao, Y., & Liu, H. (2023). Safety of sodium-glucose transporter 2 (SGLT-2) inhibitors in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of cohort studies. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 14). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1275060>

- Lucero Álvarez, E., Simón Gutiérrez, G., Romero, M. V., Reyes, H. M., Victoria Vázquez Tobar Inv, M., Zambrano, A. M., Espinoza Díaz, C., & Ortega, H. S. (n.d.). *Impacto de los inhibidores Impact of SGLT2 inhibitors on cardiovascular risk*. <https://doi.org/10.5281/zenodo.6053969>
- Lv, J., Guo, L., Wang, R., & Chen, J. (2023). Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Nondiabetic Patients with Chronic Kidney Disease: A Review of Recent Evidence. In *Kidney Diseases* (Vol. 9, Number 5, pp. 326–341). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000530395>
- McGuire, D. K., Shih, W. J., Cosentino, F., Charbonnel, B., Cherney, D. Z. I., Dagogo-Jack, S., Pratley, R., Greenberg, M., Wang, S., Huyck, S., Gantz, I., Terra, S. G., Masiukiewicz, U., & Cannon, C. P. (2021). Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiology*, *6*(2), 148–158. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4511>
- Mendoza, A. B., Mendoza, A. B., Duran, N. V., & Moreno-Pallares, E. (2022). Diabetes Mellitus tipo 2: Control glucémico y riesgo cardiovascular. *Biociencias*, *17*(1). <https://doi.org/10.18041/2390-0512/biociencias.1.10597>
- Mendoza, A. B., Villarreal Durán, N., & Moreno-Pallares, E. (2022). *Diabetes Mellitus tipo 2: Control glucémico y riesgo cardiovascular Type 2 Diabetes Mellitus: Glycemic Control and Cardiovascular Risk*. <https://doi.org/10.18041/2390>
- Mendoza Pincay, A., Bermúdez Cedeño, C., Loor Galarza, G., Bazurto Ponce, K., Delgado Alcívar, K., Ponce Alencastro, J., Alcívar, D., Plúa, M., Pincay, M., Cedeño, B., Galarza, L., Ponce, B., & Alencastro, P. (2024). Empagliflozina y sus beneficios en la protección cardiaca: una revisión actualizada de la literatura. *Anatomía Digital*, *7*(3.1), 104–127. <https://doi.org/10.33262/ANATOMIADIGITAL.V7I3.1.3151>

Montejo Hernández, J. D., Lopera, J. M., Rosselli, C., Ronderos, I., Daza, R., Yama-Mosquera, E., Flechas López, J. A., Jácome Guerrero, R. L., Contreras Villamizar, K. M., Machacón Miranda, E., Henao Velásquez, C. M., Romero Jaller, K. C., Figueroa, C., Mejía García, C. H., Hernández Sierra, A., González Sánchez, D. A., de la Espriella, V., Dávila, M. Á., Parra, P., ... Rico Fontalvo, J. (2025). Evidence-based Colombian consensus and expert opinion regarding the use of sodium-glucose cotransporter type 2 (iSGLT-2) inhibitors in the cardiorenal continuum in patients with chronic kidney disease. *Revista Colombiana de Nefrología*, 12(2). <https://doi.org/10.22265/ACNEF.12.2.938>

Narváez-Llamuca, J. A., & Jurado-Melo, V. C. (2025). Uso de inhibidores de sgl2 en el manejo de la insuficiencia cardíaca en pacientes diabéticos: revisión de la literatura. *MQRInvestigar*, 9(2), e536. <https://doi.org/10.56048/mqr20225.9.2.2025.e536>

Nouel, A., Winter, J. L., & Sepúlveda, L. (n.d.). *Los inhibidores SGLT2: una mirada al futuro del tratamiento de la insuficiencia cardíaca.*

Orellana Tapia, B. A., Gallegos Mora, A. F., Córdova Orellana, E. G., & Flores Brito, P. J. (2025). Inhibidores del transportador SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes mellitus tipo 2: revisión bibliográfica. *Revista Multidisciplinaria Investigación Contemporánea*, 3(1), 53–71. <https://doi.org/10.58995/redlic.rmic.v3.n1.a84>

Palanca, A. (n.d.). *TRATAMIENTOS Diabetes.*

Pandey, A., Kolkailah, A. A., McGuire, D. K., Frederich, R. C., Cater, N. B., Cosentino, F., Pratley, R. E., Dagogo-Jack, S., Cherney, D. Z. I., Wynant, W., Gantz, I., Mancuso, J. P., Masiukiewicz, U., & Cannon, C. P. (2025). Heart failure outcomes captured by adverse event reporting in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: Observations from the VERTIS CV trial. *European Journal of Heart Failure*, 27(3), 521–526. <https://doi.org/10.1002/ejhf.3511>

- Pinto, L. C., Rados, D. V., Remonti, L. R., Viana, M. V., Leitão, C. B., & Gross, J. L. (2022). Dose-ranging effects of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. In *Archives of Endocrinology and Metabolism* (Vol. 66, Number 1, pp. 68–76). Sociedade Brasileira de Endocrinología e Metabología. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000440>
- Rhee, J. J., Han, J., Montez-Rath, M. E., & Chertow, G. M. (2024). Comparative effectiveness of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes and mild/moderate chronic kidney disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 26(4), 1273–1281. <https://doi.org/10.1111/dom.15427>
- Rodríguez Yáñez, T., Vázquez Jiménez, L. C., Daza Arnedo, R. A., Restrepo Guette, C., Montejo Hernández, J. D., Ortiz Márquez, V., & Rico Fontalvo, J. (2023). Aspectos moleculares y mecanismos de acción de los inhibidores de SGLT-2: más allá del control glucémico. *Revista de La Sociedad Ecuatoriana de Nefrología, Diálisis y Trasplante*, 11(2), 81–90. <https://doi.org/10.56867/59>
- Salazar Gómez, L., & Grisales Negrete, J. P. (2022). Evidencia molecular y clínica del beneficio cardiovascular de los inhibidores SGLT2: estado del arte. *Medicina UPB*, 41(2), 145–156. <https://doi.org/10.18566/medupb.v41n2.a07>
- Salmeri, E., Elbert, A., Lavallo-Cobo, A. M., Aranguren, F., Sanabria, H., Giorgi, M., Forte, E., Salmeri, E., Elbert, A., Lavallo-Cobo, A. M., Aranguren, F., Sanabria, H., Giorgi, M., & Forte, E. (2021). Relación entre enfermedad cardiovascular y renal en una muestra de pacientes con diabetes del mundo real. *Archivos de Cardiología de México*, 92(2). <https://doi.org/10.24875/acm.20000566>
- Tran, B. A. C., White, R. T., Bullers, K., & Cornelio, C. K. (2024). A Review of the Potential Role of Sotagliflozin: A Dual SGLT2 and SGLT1 Inhibitor—in the Treatment of Heart Failure. In *Journal of Pharmacy Technology* (Vol. 40, Number 5, pp. 248–256). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/87551225241261040>

- Villalba, L. M. (2022). Diabetes mellitus: los orígenes de un no tan dulce término. *Revista Médicas UIS*, 35(3). <https://doi.org/10.18273/revmed.v35n3-2022008>
- Wang, H., Zu, Q., Lu, M., Chen, R., Tang, Z., & Yang, Z. (2025). Cardiovascular Outcomes in Patients with Complex Type 2 Diabetes Mellitus Treated with the Dual SGLT Inhibitor Sotagliflozin: A Meta-analysis. *Diabetes Therapy*, 16(3), 485–498. <https://doi.org/10.1007/s13300-025-01696-w>
- Yalçın, N., Aktaş, S., Uyar, S., & Koca, N. (2025). Impact of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular Risk Scores, Metabolic Parameters, and Laboratory Profiles in Type 2 Diabetes. *Life*, 15(5). <https://doi.org/10.3390/life15050722>