



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**EFFECTOS SECUNDARIOS EN EL USO DE
INHIBIDORES DE COTRANSPORTADORES
DE SODIO Y GLUCOSA EN EL
TRATAMIENTO DE DIABETES MELLITUS
TIPO 2.**

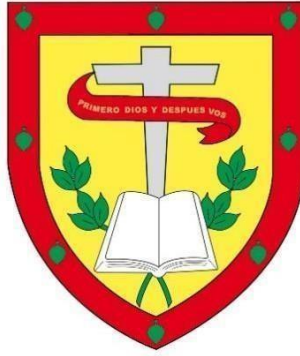
PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO

AUTOR: RENÉ VICENTE FAJARDO JIMENEZ

DIRECTOR: ESTEBAN ADRIÁN REIBÁN ESPINOZA

CUENCA - ECUADOR
2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**EFECTOS SECUNDARIOS EN EL USO DE
INHIBIDORES DE COTRANSPORTADORES DE
SODIO Y GLUCOSA EN EL TRATAMIENTO DE
DIABETES MELLITUS TIPO 2.**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: RENÉ VICENTE FAJARDO JIMÉNEZ

DIRECTOR: DR. ESTEBAN ADRIÁN REIBÁN ESPINOZA

**CUENCA - ECUADOR
2025**

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

René Vicente Fajardo Jiménez portador(a) de la cédula de ciudadanía N.º **09299023110**. Declaro ser el autor de la obra: **“Efectos secundarios en el uso de inhibidores de cotransportadores de sodio y glucosa en el tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 11 de septiembre del año 2025

F:

René Vicente Fajardo Jiménez
C.I. 0929902310

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado " **EFFECTOS SECUNDARIOS EN EL USO DE INHIBIDORES DE COTRANSPORTADORES DE SODIO Y GLUCOSA EN EL TRATAMIENTO DE DIABETES**

MELLITUS TIPO 2" realizado por **FAJARDO JIMÉNEZ, RENÉ VICENTE** con documento de identidad **No. 0929902310**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 12 de septiembre del año 2025



F:

Dr. Esteban Adrián Reibán Espinoza
DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

A Dios, fuente de toda sabiduría y amor, en gratitud eterna dedico esta tesis, fruto de su guía constante y su gracia infinita, desde el inicio de este viaje académico hasta este momento de culminación, has sido mi roca y mi fortaleza.

AGRADECIMIENTO

A mis queridos padres y estimados maestros mentores.

A mis queridos padres, quienes desde mis primeros días me han inspirado con su amor incondicional, su apoyo constante y su sacrificio incansable, gracias por ser mi fuente de fortaleza y por alentarme a perseguir mis sueños con determinación, su guía y ejemplo han sido la luz que ha iluminado mi sendero.

A mis respetados maestros mentores, quienes han compartido conmigo su conocimiento experto, su pasión por la enseñanza y su invaluable orientación académica. Gracias por desafiarme a superar mis límites, por alentarme a explorar nuevas ideas y por brindarme las herramientas necesarias para enfrentar los desafíos académicos, su dedicación y compromiso han sido inspiradores y han dejado una marca indeleble en mi formación profesional y personal.

Que este trabajo académico sea un testimonio de su influencia positiva en mi vida, llevo conmigo el profundo agradecimiento y la admiración por cada uno de ustedes, quienes han sido faros de sabiduría y comprensión en mi jornada educativa.

RESUMEN

Según datos epidemiológicos aproximadamente existe alrededor de 23,5 millones de individuos en el planeta que padecen Diabetes Mellitus tipo 2, representa graves problemas para los sistemas de salud y también el manejo que existe a la hora de completar los objetivos de regulación metabólica de forma permanente. El tratamiento con inhibidores SGLT2 una terapia novedosa, no insulínica que permite mantener el control de la glicemia. ha demostrado manifestaciones adversas asociadas principalmente a la aparición de infecciones genito urinarias, cetoacidosis diabética, cáncer de vejiga, y alteraciones óseas.

Objetivo general: Recopilar información bibliográfica sobre los “Efectos secundarios en el uso de inhibidores de cotransportadores de sodio y glucosa en el tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2.”

Resultados esperados: El uso de los inhibidores de SGLT2 han demostrado tener manifestaciones adversas clínicas de gran relevancia como la cetoacidosis diabética, nefropatías, infecciones genitourinarias y osteoporosis las más importantes, encontradas en nuestra revisión.

Palabras clave: ADVERSE REACTIONS, DIABETES MELLITUS TIPO 2, GLUCOSE, SGLT2I, DRUG.

ABSTRACT

According to epidemiological data, approximately 23.5 million people worldwide suffer from type 2 diabetes mellitus, which poses serious challenges for healthcare systems, as well as for the management and achievement of sustained metabolic regulation. Treatment with SGLT2 inhibitors—a novel non-insulin therapy that helps maintain glycemic control—has been shown to cause adverse effects, primarily associated with the onset of genitourinary infections, diabetic ketoacidosis, bladder cancer, and bone disorders.

Objective: To collect bibliographic information on the “Side Effects of Using Sodium-glucose Cotransporter Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus.”

Expected Results: The use of SGLT2 inhibitors has been proven to have clinically significant adverse effects, including diabetic ketoacidosis, nephropathies, genitourinary infections, and osteoporosis, which were the most important ones identified in this review.

Keywords: ADVERSE REACTIONS, TYPE 2 DIABETES MELLITUS, GLUCOSE, SGLT2I, DRUG.

ÍNDICE

<i>RESUMEN</i>	7
<i>ABSTRACT</i>	8
<i>INTRODUCCIÓN</i>	10
<i>MÉTODOLOGÍA</i>	13
<i>DESARROLLO DEL TRABAJO</i>	15
<i>CONCLUSIONES</i>	28
<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	29
<i>ANEXOS</i>	37

INTRODUCCIÓN

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es en efecto un trastorno metabólico y multifactorial que representa una carga significativa dentro del ámbito de salud pública en todo el mundo. Sus complicaciones pueden ser graves e incluso mortales si no se controlan adecuadamente. Además, la DM2 afecta desproporcionadamente a las poblaciones vulnerables, especialmente en las regiones emergentes en que las clases socioeconómicas pueden limitar el poder tener servicios médicos de calidad y una forma de vida saludable (1).

Así de hecho el 80% en las muertes están relacionadas con la DM2 que ocurren en países en desarrollo por lo que hay la necesidad urgente de abordar esta enfermedad desde una perspectiva global de salud pública. Esto implica no solo solucionar el acceso a los servicios médicos y a los medicamentos requeridos, si no implementar políticas y programas que promuevan formas de vivir saludables, como un régimen alimenticio equilibrado y ejercicio físico regular (1,2).

La Asociación Mundial de Diabetes (IDF) valora que aproximadamente el 8.8% de los habitantes en el mundo sufre diabetes mellitus. Según su último informe, esta cifra está en aumento debido a factores modificables que están creciendo y a la falta de avances suficientes en esta generación y el poco conocimiento en salud (2).

La delegación de especialistas de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), ha clasificado la diabetes mellitus en distintas categorías que incluyen tipo 1, también llamada insulino dependiente anteriormente; diabetes tipo 2, gestacional y otras. Son diversos los factores etiológicos identificables que pueden inducir la aparición de la DM2 como defectos genéticos, bajas funciones de las células beta, deterioro o falla de la

función insulínica, etiologías endocrinológicas, fallas inducidas por agentes químicos, infecciones de aparición inmunológica y gestacional (3).

Se estima que la DM2 causó directamente más de 1.6 millones de occisos a nivel global en 2015, mientras que otras patologías incluyen muertes estimadas en 2.2 millones durante el año 2012 relacionadas con niveles plasmáticos de glucosa elevados (4,5).

En países en vías de desarrollo se considera como la undécima enfermedad con mayor mortalidad, mientras que un país es de bajo desarrollo es la vigésima primera, Latinoamérica y la zona caribeña se considera como la sexta causa principal de muerte, mientras en Ecuador se considera como la segunda causa de muerte en general (6,7,8).

El tratamiento habitual según consenso general de especialistas se realiza posterior al diagnóstico, en un inicio el manejo empieza con metformina en monoterapia, o agregar otro antidiabético oral o inyectable que puede ser GLP1, o a su vez aumentar la combinación de antidiabéticos tratando de alcanzar la meta terapéutica previamente establecida, o resolver agregando en monoterapia o en combinación con insulina (9,10).

Los SGLT2i son una nueva categoría de medicamentos antidiabéticos que regulan el transporte de glucosa en los riñones, lo que resulta en la expulsión de azúcares mediante la micción y mejora el control del azúcar en sangre. Estudios recientes han demostrado que estos fármacos no solo benefician el control glicémico, sino que también tienen efectos positivos en la salud cardiovascular y renal, sin embargo, esta terapia novedosa presenta efectos secundarios que incluyen lesiones, fracturas, enfermedades genito urinarias, cetoacidosis diabética, hipoglucemia, hipotensión y amputación de miembros inferiores (11).

Este estudio se lo realiza para dar a conocer los efectos secundarios que conlleva la aplicación de inhibidores de transporte de glucosa y sodio para la terapéutica de diabetes mellitus 2, que hoy en día van en aumento las cifras de personas con esta enfermedad además de ser una amenaza que promueve el surgimiento de otras comorbilidades limitando el bienestar y su buena forma de vivir de los afectados. La terapia con SGLT2i manifiesta resultados muy prometedores, en esta terapia moderna sin embargo hay escenarios donde no se debe de administrar debido, a las múltiples reacciones adversas que ocasiona, y algunos de estos medicamentos (gliflozinas) aún no presenta una seguridad del 100%. Como cualquier otro tipo de medicamento, SGLT2i también tiene efectos secundarios. Se han descrito numerosos efectos adversos de gran importancia como infecciones genitourinarias, gangrena de Fournier, osteoporosis, infecciones del tracto urinario, cetoacidosis y la aparición de múltiples fracturas.

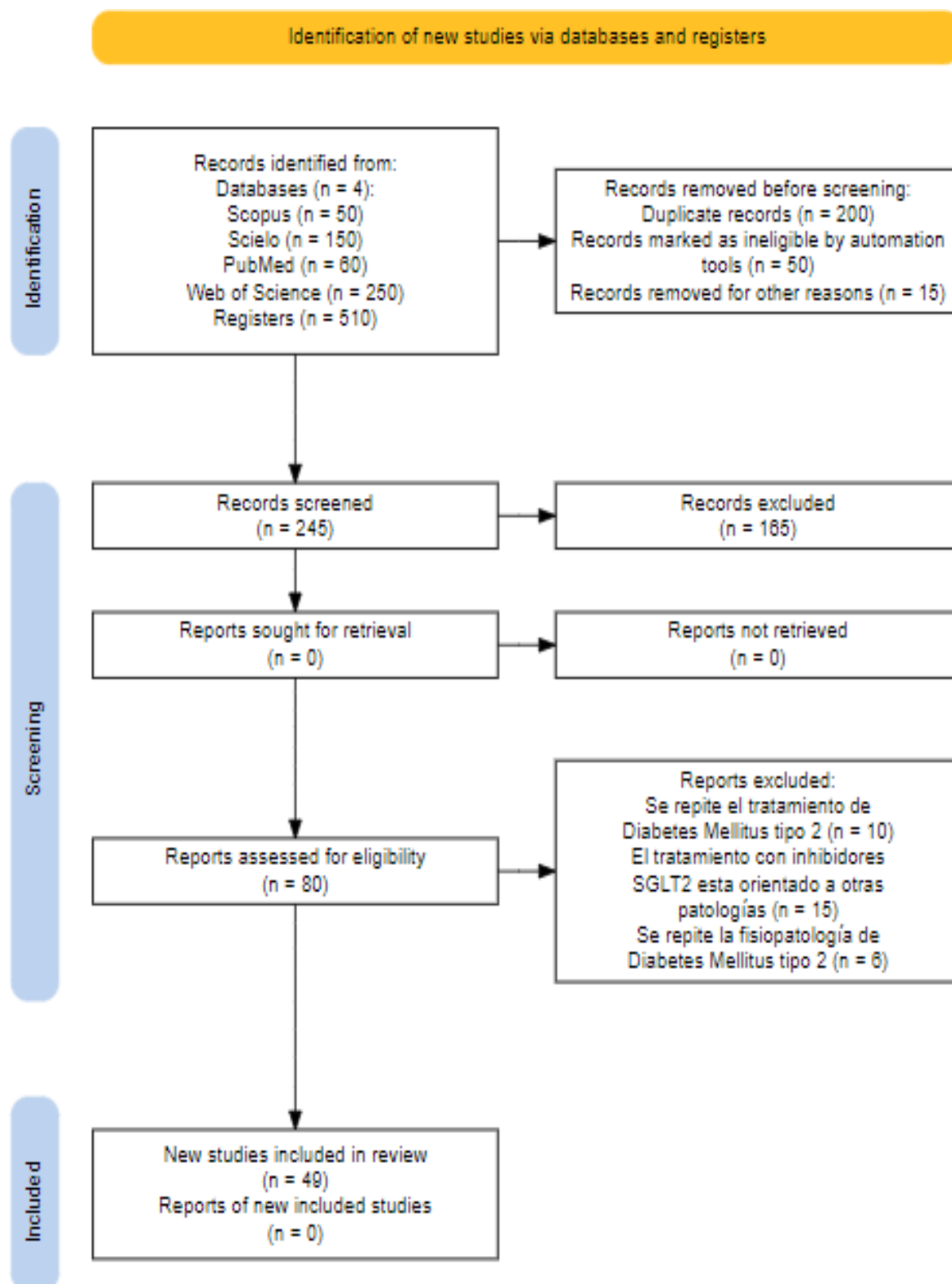
METODOLOGÍA

Se efectuó una investigación bibliográfica desde el 10 de abril hasta el 25 de abril, en las bases de datos: WEB OF SCIENCE, SCOPUS, SCIELO, PUBMED. Se emplearon las siguientes palabras clave: “DIABETES MELLITUS TIPO 2” - SGLT2I – GLUCOSE - DRUG-RELATED SIDE EFFECTS AND ADVERSE REACTIONS”, las cuales fueron

consultadas en la página Descriptores de Ciencia de la Salud. Se utilizaron además los operadores booleanos AND, para construir los siguientes algoritmos de búsqueda (“Diabetes Mellitus, Type 2”[Mesh]) AND "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors"[Mesh]) AND "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Majr].

Se obtuvieron un total de 510 estudios, se aplicaron los siguientes criterios de elegibilidad: artículos desde el 2017 en adelante, artículos en español e inglés; y se excluyeron artículos que repetían el tema, que orientaban hacia el tratamiento de otras patologías, que no contaran con información suficiente y que no presentaran el texto de manera completa al momento de la revisión.

Alcanzando un total de 245 artículos, de los cuales se excluyeron 165 por no estar relacionados con nuestra investigación. De los 80 artículos restantes, se procedió a revisarlos de forma completa, y se excluyó 10 artículos que repetía tratamiento de diabetes, 15 artículos que se referían a los SGLT2i en tratamiento de otra patología, y 06 artículos que repetían la fisiopatología de Diabetes. Incluyendo finalmente un total de 49 artículos de calidad científica.



DESARROLLO DEL TRABAJO

La Diabetes sacarina adquirida constituye una clase peligrosa de salud que surge cuando el páncreas deja de producir una cantidad apta de insulina, o en el momento en el que el organismo no puede emplearla de forma efectiva. Esta situación desencadena niveles elevados de glucosa en la sangre, conocidos como hiperglucemia, lo cual puede acarrear danos progresivos en diversos órganos y sistemas del cuerpo a lo largo del tiempo. Entre estos órganos vulnerables se incluyen el tejido nervioso, riñones, cornea, tejido cardíaco, el endotelio de los vasos sanguíneos (12).

Por ello, resulta imperativo llevar a cabo monitoreo constante de los niveles de glucosa sérica, adoptar un estilo de vida que promueva la salud, seguir un tratamiento adecuado para prevenir complicaciones graves, y mantener una rutina de vida saludable y equilibrada. Es indispensable reconocer la importancia de estas acciones para garantizar un buen estado de salud y bienestar en quienes conviven con esta enfermedad crónica (12).

La DM2 no se puede curar, pero se puede controlar, es una afección crónica y progresiva. Se considera una dificultad de salud importante en el Mundo que perjudica considerablemente el buen estado de salud de las personas, además supone diversos desafíos en múltiples órganos, lo que ha provocado mayores niveles de padecimientos y decesos en los tiempos pasados (13).

La valoración de diabetes mellitus tipo2 se establece mediante varios criterios:

- Un nivel plasmático de glucosa en ayunas similar o superior a 126mg/dl después de al menos 8 horas de ayuno a lo largo de la noche.

- Nivel plasmático de glucosa equivalente o más alto de 200mg/dl 2 horas después de tomar una carga oral de 75g de glucosa después de un ayuno nocturno de al menos 8 horas (14).
- La presencia de síntomas como hiperglucemia, aumento de micción, sed excesiva, aumento del apetito, glucosa superior a 200mg/dl.
- La cantidad de hemoglobina glucosilada igual o superior a 6.5% (14).

La diabetes es un factor predecesor de diversas problemáticas que perjudican el bienestar de salud del paciente; entre las complicaciones más comunes están la (retinopatía) oftalmoplejía, nefropatía, neuropatía y alteraciones coronarias, estas alteraciones a largo plazo ponen en jaque la salud de la población afectada (15-16).

Hay otros agentes considerados de alto riesgo como hipertensión, tabaquismo, obesidad, dislipidemia que no solo predisponen la aparición de DM sino que también empeoran la enfermedad por las cuales hay un gran porcentaje estimado a desarrollar complicaciones, es necesario mantener los objetivos terapéuticos claros y para prevenir la aparición de complicaciones, sin embargo a menudo se observa manifestaciones clínicas agudas como hipoglicemia y cetoacidosis diabética que pueden aparecer incluso en pacientes que conllevan un estricto tratamiento, además es muy importante brindar al paciente información educativa y apoyo continuo (17-18).

El tratamiento se basa en los objetivos para el manejo y regulación de la DM2, considerar las variables que conllevan a la afectación cardiovascular, conforme a lo que establece el ADA; metas que incluyen HbA1c debajo del 7%, colesterol total debajo

de 185 mg/dl, LDL debajo de 100mg/dl, HDL encima de 40mg/dl, triglicéridos debajo de 150mg/dl, PAS debajo de 140mmHg y PAD debajo de 90 mmHg (19).

Los SGLT2i son una clase reciente de medicamentos para la diabetes que influyen en el transporte de glucosa en los túbulos renales, reduciendo la captación de glucosa y promoviendo la glucosuria, lo que conduce a un progreso en el control del azúcar en sangre (20).

Bajo condiciones normales, el riñón tiene la capacidad de reabsorber glucosa a una velocidad de 375mg/min, mientras que los glomérulos filtran la glucosa a una velocidad de 125mg/min. Esto implica que, en teoría, el riñón puede filtrar hasta 300 mg/dl de glucosa. No obstante, en el momento en el que los valores de glucosa sanguíneos pasan los 180mg/dl se produce glucosuria (20-21).

La diferencia entre el umbral hipotético de 300 mg/dl y el umbral fisiológico de 180mg/dl se define como splay. La extensión está determinada por cualquier diferencia morfológica o funcional en el glomérulo (20).

Los túbulos renales proximales cumplen una función fundamental en la eliminación y recuperación de glucosa en los riñones, garantizando la ausencia de glucosa en la orina al reabsorber la mayor parte de glucosa filtrada en el riñón y devolverla al torrente sanguíneo, estos están divididos en 3 partes: S1, S2, S3 (22). Estas secciones contienen transportadores específicos que son cruciales para el movimiento de la glucosa hacia el interior del túbulo renal (23-24).

Los SGLT son proteínas de canal que operan transportando glucosa en una dirección contraria al gradiente de concentración, lo que resulta en retención de glucosa dentro de la célula (25-26).

Existen dos tipos de CO transportadores de sodio y glucosa, clase 1 y clase 2, esta última se encuentra presente principalmente en el segmento 1 de los túbulos proximales y el tipo 1 presente en los segmentos S2 y S3 más distales (27).

Esto significa que el segmento S1 de los túbulos proximales filtra una mayor cantidad de glucosa la cual es principalmente es absorbida por SGLT2 (27-28).

Por otra parte, los SGLT2 se restringen principalmente al riñón, con presencia adicional en las células Alfa del páncreas y el cerebelo (29).

USOS

Recientemente la FDA ha aprobado de forma especial tres glifozinas usadas cada vez con mayor frecuencia: Canagliflozina, usada tanto en monoterapia o en combinación con metformina o a su vez en triple terapia junto con metformina y pioglitazona o insulina; dapagliflozina, usada en monoterapia o combinada con metformina; empagliflozina, usada en monoterapia o en terapia combinada con metformina (30-31-32-33-34-35-).

EFECTOS ADVERSOS

Los SLT2i están relacionados con efectos adversos presentes en su manejo (36), dentro de las afectaciones que se presentan con mayores porcentajes se encuentran las siguientes:

Infecciones del tracto genitourinario:

Según el estudio realizado por Mayhoub de la Universidad de Tishreen en Lattakia, Siria se investigó el uso de dapagliflozina, un inhibidor de SGLT2, en 115 pacientes con diabetes tipo 2 en el Hospital Universitario de Tishreen en Siria. Los pacientes se dividieron en dos grupos: uno que recibió dapagliflozina además de otros agentes anti hiperglucemiantes y otro que recibió sólo tratamiento antihiperglucemiante estándar. Durante 24 semanas, los pacientes fueron monitoreados para detectar infecciones urinarias y genitales. El estudio encontró que los pacientes tratados con dapagliflozina mostraron una mayor incidencia de estas infecciones en comparación con el grupo de control. Se identificaron factores de riesgo como el sexo y el historial previo de infecciones. El estudio utilizó evaluaciones bioquímicas y análisis estadísticos para sacar conclusiones, destacando la necesidad de considerar cuidadosamente los riesgos de infección al recetar dapagliflozina (36-37).

En infecciones del tracto urinario se obtuvo un total de 25% donde diversos subgrupos prevalecieron como el de edades de 50-59 años con un 41%, y >60 años con 35,9%, así también el grupo de hombres con 51,3% es mayor que el grupo de mujeres con 48,7%, el

IMC

<30Kg/m² mantiene un 71,8%, previas infecciones durante 3 a 7 años mantienen un 72%.

En el aumento de dosis de 5 a 10 mg aumento significativamente de 11,50 % a 38,5%.

Las enfermedades genitales se estudiaron en diferentes subgrupos donde pacientes con historial de infecciones genitales fue alto con un 71,4%, acerca del IMC $<30\text{kg}/\text{m}^2$ mantiene un 71%, mientras la edad no resulto ser significativa. La dosis empleada fue de 5mg con 15.4% con reporte de infecciones mientras que con 10 mg disminuyo con 11.5% (36).

En conclusión, según el modelo experimental realizado se indica que el tratamiento con dapagliflozina aumenta la probabilidad de infecciones genitales en personas con diabetes tipo 2. Las mujeres y los pacientes con antecedentes de infecciones del tracto genital y urinario son particularmente susceptibles a desarrollar estas infecciones con el tratamiento con dapagliflozina. Se necesitan más estudios a largo plazo para establecer completamente la relación entre el uso de dapagliflozina y las infecciones urinarias (36).

Cetoacidosis diabética:

Según el informe de Jhon A D'elia los datos del Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA de EE. UU., a los que se accede a través de la Ley de Libertad de Información, resaltan las preocupaciones con respecto a los inhibidores de SGLT2 y su asociación con diversas formas de acidosis entre pacientes con diabetes tipo 2. De los informes que abarcaron el 31 de agosto de 2010 al 31 de agosto de 2015, el análisis se centró en los eventos adversos relacionados con la cetoacidosis diabética, la cetoacidosis, la acidosis láctica, la acidosis y la acidosis metabólica. Según esta base de datos obtenidos de Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim, Alemania, se registraron 46 casos de cetoacidosis diabética en el sistema de reporte de eventos adversos de la FDA. De estos casos, 27 ocurrieron en mujeres y 19 en hombres, con edades comprendidas entre los 17 y 71 años. De los pacientes afectados, 17 estaban utilizando insulina mientras que 29 no lo hacían. Además, 16 mujeres y 13 hombres no estaban bajo tratamiento con insulina,

utilizando la empagliflozina en la terapia antidiabética (38).

Dapagliflozin (AstraZeneca AB, Cambridge, UK)

Dapagliflozin, desarrollado por AstraZeneca AB con sede en Cambridge, Reino Unido, fue asociado con 144 informes de cetoacidosis diabética según los registros del sistema de reporte de eventos adversos de la FDA. De estos casos, 86 ocurrieron en mujeres, 45 en hombres y 13 no especificados en cuanto a género, abarcando edades desde los 14 hasta los 86 años. La insulina se utilizó en 43 casos, mientras que 101 pacientes no estaban recibiendo insulina en el momento del evento. Entre aquellos que no estaban utilizando insulina, se reportaron 57 mujeres, 33 hombres y 11 casos con género no especificado (38).

En pacientes mayores de 40 años que no estaban utilizando insulina, se registraron un total de 51 casos, distribuidos entre 36 mujeres y 15 hombres. Además de la cetoacidosis diabética, se identificaron 20 informes adicionales de acidosis láctica o metabólica, sin asociación con cetoacidosis. Hubo también 46 casos reportados como uso fuera de indicación de dapagliflozina, de los cuales 18 estaban específicamente relacionados con cetoacidosis y 2 con cetosis sola (38).

Canagliflozin (Mitsubishi Tanabe Pharma, Osaka, Japan)

Canagliflozina, desarrollada por Mitsubishi Tanabe Pharma con sede en Osaka, Japón, fue asociada con 450 informes de cetoacidosis diabética según los registros del sistema de reporte de eventos adversos de la FDA. De estos casos, 215 ocurrieron en mujeres, 158 en hombres y 67 no especificados en cuanto a género, abarcando edades desde los 16 hasta los 84 años. La insulina se utilizó en 171 casos, mientras que 279 pacientes no estaban recibiendo insulina en el momento del evento. Entre aquellos que no estaban utilizando

insulina, se reportaron 128 mujeres, 96 hombres y 55 casos con género no especificado (38).

En pacientes mayores de 40 años que no estaban utilizando insulina, se registraron un total de 105 casos, distribuidos entre 59 mujeres y 46 hombres. Además de la cetoacidosis diabética, se identificaron 50 informes adicionales de acidosis láctica o metabólica, sin asociación con cetoacidosis. Hubo también 189 casos reportados como uso fuera de indicación de canagliflozina, de los cuales 30 estaban específicamente relacionados con cetoacidosis (38).

Estos datos subrayan la necesidad de una monitorización cuidadosa al prescribir dapagliflozina y canagliflozina, especialmente en pacientes mayores y aquellos que podrían estar recibiendo estos medicamentos fuera de las indicaciones aprobadas, dado el riesgo potencial de eventos adversos como la cetoacidosis diabética (38).

Hipoglucemia:

Según el estudio realizado por Horii en pacientes japoneses se utilizó datos de la base de datos japonesa Medical Data Vision, que incluyó pacientes con Diabetes tipo 2 a quienes se les prescribieron inhibidores de SGLT2 entre abril de 2014 y octubre de 2019. Se realizaron análisis de regresión multivariados de Cox para evaluar los factores demográficos y clínicos relacionados con la hospitalización por hipoglucemia asociada con inhibidores de SGLT2(39).

Resultados:

Entre los 171,622 pacientes incluidos en el estudio, 216 (0.13%) experimentaron hospitalización relacionada con hipoglucemia, lo que corresponde a una tasa de incidencia de 0.60 por 100 años-persona. El estudio identificó varios factores de riesgo significativos:

Edad: Cada aumento de 10 años en la edad se asoció con un mayor riesgo de hipoglucemia (HR 1.49; IC del 95%: 1.32 a 1.68)(39).

Índice de Masa Corporal (IMC): Los pacientes con IMC <25 kg/m² tuvieron casi el doble de riesgo en comparación con aquellos con IMC más alto (HR 1.98; IC del 95%: 1.50 a 2.61).

Uso de Medicamentos:

Insulina: El uso de insulina aumentó significativamente el riesgo (HR 3.26; IC del 95%: 2.43 a 4.38).

Sulfonilureas: El uso concomitante de sulfonilureas también aumentó el riesgo (HR 1.44; IC del 95%: 1.02 a 2.03).

Metformina: Por el contrario, el uso concomitante de metformina se asoció con un menor riesgo de hipoglucemia (HR 0.52; IC del 95%: 0.37 a 0.74).

Género: Las mujeres tuvieron un riesgo menor en comparación con los hombres (HR 0.73;

IC del 95%: 0.54 a 0.98). Podemos concluir que estos hallazgos destacan ideas prácticas para mitigar el riesgo de hospitalizaciones relacionadas con hipoglucemia en pacientes japoneses tratados con inhibidores de SGLT2 para la T2D. Específicamente, los médicos deben ser cautelosos al prescribir inhibidores de SGLT2 a pacientes mayores, aquellos con menor IMC y aquellos que utilizan insulina o sulfonilureas de manera concurrente. Por otro lado, la combinación con metformina parece disminuir el riesgo de hipoglucemia (39).

Hipotensión:

Según el metaanálisis realizado por Jhon Whiley existen preocupaciones sobre el potencial de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) para inducir hipotensión

han llevado a incluir una advertencia en la información para la prescripción de todos los fármacos de esta clase, relacionada con la evaluación del estado de volumen antes de iniciar y durante la terapia. Esto se sustenta en un metaanálisis de datos de más de 5,000 individuos que muestra una disminución significativa de las presiones sistólica y diastólica asociadas con la administración de inhibidores de SGLT2, así como una tendencia hacia la hipovolemia (cociente de riesgos, 1.48; IC del 95%, 0.94–2.328) (40).

Fracturas óseas:

Mediante el programa CANVAS, que incluye dos estudios (CANVAS y CANVAS-R), se observó que la tasa de fracturas fue mayor con canagliflozina en comparación con placebo. Todas las fracturas: 15.4 vs 11.9 participantes por 1000 personas-años; HR 1.26 [IC del 95% 1.04, 1.52]. Las fracturas de bajo trauma: 11.6 vs 9.2 participantes por 1000 personas-años; HR 1.23 [IC del 95% 0.99, 1.52], además se encontró heterogeneidad en los hallazgos de fracturas entre los ensayos CANVAS y CANVAS-R (41).

Se observó un aumento del riesgo de fracturas con canagliflozina poco después de su inicio y aun así se continuó posteriormente, Las posibles explicaciones incluyen hipotensión ortostática que podría llevar a caídas, efectos sobre la densidad ósea y el metabolismo, o alteraciones en la homeostasis del calcio, aunque la evidencia directa para estos mecanismos es limitada (41-42).

En conclusión, aunque hay evidencia que sugiere un aumento potencial del riesgo de fracturas con canagliflozina, los hallazgos pueden variar entre diferentes inhibidores de SGLT2(41).

Dentro de las reacciones adversas menos frecuentes encontramos amputaciones de falanges, de pie, de pierna, de los dedos de los pies y la aparición de gangrena de Fournier (36,37).

Las infecciones del tracto genitourinario son resultado de la hiperglucemia, lo cual favorece la proliferación bacteriana, gravada por la inmunosupresión. Esta última se caracteriza por disfunciones de los neutrófilos, células clave en la respuesta inmunitaria, así como una reducida actividad antioxidante del organismo, lo que compromete la neutralización de radicales libres y la integridad celular. Este contexto humoral, esencial en la producción de anticuerpos y defensa contra las infecciones. Abordar este aspecto es fundamental para cautelar y tratar de forma oportuna las infecciones del tracto genitourinario en el manejo de la Diabetes mellitus tipo 2. (36-37-38).

La cetoacidosis diabética euglucémica debido a la excesiva eliminación de glucosa a través de la micción y disminución de la concentración de insulina, conlleva al aumento de niveles de glucagón, lo que conduce a su vez a hiperglucagolemia y la producción de cetonas asociadas a uso de SGLT2i. Posteriormente hay un marcado aumento de cetonas en sangre (38-40).

Los SGLT2i producen un efecto diurético osmótico, lo que genera una leve disminución en el volumen corporal. Este efecto se debe a la reducción de glucosa, y en consecuencia de sodio lo que lleva a síntomas como baja presión arterial, hipotensión ortostática y mareos (41).

La terapia con SGLT2i presenta un riesgo reducido de hipoglucemia es similar a la de otros medicamentos antidiabéticos existentes como metformina e inhibidores DPP4 (41- 42).

Según en el estudio clínico CANVAS, el uso de SGLT2i también se encuentra asociado con un riesgo de desarrollar amputaciones de dedos de los pies y metatarsianos con una tasa de incidencia de 6.3 frente a 3.4 por cada 1000 pacientes año. Así mismo se mostró un riesgo de fracturas no vertebrales durante el tratamiento con canagliflozina en comparación con el placebo. Además, el programa CANVAS demostró una elevada amenaza de

desarrollar fracturas no vertebrales mediante el tratamiento con canagliflozina en comparación con el placebo con un índice de riesgo relativo de 1.55 (42-43-44).

La presencia de una cetoacidosis pancreática también puede ser causa del uso prolongado de los SGLT2i y manifestarse o verse con los síntomas clásicos de una falsa cetoacidosis diabética euglucémica, siendo acompañada la presencia de valores aumentados de lipasa (45).

Según la European Medicines Agency (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA) en el año 2017 posterior a su aprobación, se dieron a conocer medidas en la seguridad del medicamento por tener un alto riesgo de amputación de miembros inferiores.

El efecto de la disminución del cotransportador por medio del fármaco produce la baja reabsorción de glucosa a nivel del riñón, lo que posibilita su eliminación y la baja concentración plasmática (46).

Fralick señala que en el estudio observacional del Hospital Dr. Manuel Quintela en comparación con los GLP1 a lo largo de 9 meses existió un resultado mayor de amputaciones en pacientes de la tercera edad con un 73% de aumento generalmente con patologías cardíacas previas (47).

El centro de monitoreo de la Organización Mundial de la Salud OPS (OMS) al año 2024 reporta 24 efectos secundarios principales en los iSGLT2 de los cuales sobresalen el desarrollo de infecciones, desordenes metabólicos y de nutrición, desordenes renales y urinarios, desordenes del sistema nervioso, alteraciones cutáneas y subcutáneas (48).

Las infecciones genitales y urinarias son una consecuencia tanto del empleo de la canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, siendo más frecuentes las infecciones en

mujeres. Así el estudio realizado por Wilding muestra que la primera gliflozina posee una incidencia del 5,7% en ambas afectaciones, mientras que la canagliflozina muestra una frecuencia del 7,5% para infecciones genitales y el 5,1% para infecciones urinarias (49).

Según UMS hay 23 posibles efectos secundarios solamente de la ertugliflozina donde se destacan desordenes gastrointestinales, desordenes metabólicos como hipoglicemia, deshidratación, cetoacidosis, euglicemia, desordenes generales como astenia, pirexia, fatiga, alteraciones musculoesqueléticas como la mialgia y artralgia (48).

CONCLUSIONES

Si bien los SGLT2i corresponden a medicamentos de última generación utilizados en la terapia de la Diabetes Mellitus tipo 2 presentan efectos adversos importantes como cetoacidosis diabética, una condición de preocupación notable, ya que puede conducir a un grave deterioro de salud, además nefropatías, este fenómeno plantea interrogantes sobre los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y la necesidad de una monitorización cuidadosa de la función renal en los pacientes ; infecciones genitourinarias, la excreción de glucosa en la

orina inducida por estos fármacos crea un ambiente propicio para el desarrollo bacteriano, lo que aumenta potencialmente el riesgo de infecciones; osteoporosis, fracturas de huesos, estas dos últimas condiciones dadas por la alteración del metabolismo óseo y la homeostasis del calcio.

Es fundamental prever que los efectos secundarios pueden variar en su gravedad y frecuencia según el individuo, y la condición o circunstancia en que este se presenta.

Los SGLT2i representan una herramienta valiosa en la terapéutica de Diabetes Mellitus tipo2, es esencial reconocer y gestionar las manifestaciones adversas en aras de optimizar la seguridad y eficacia de estos agentes farmacológicos en la práctica clínica

BIBLIOGRAFÍA

1. Calie Licoa BJ, Mero García MN. “Asociación entre diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial en la población adulta de América Latina” [Internet] [bachelorThesis]. Jipijapa-Unesum; 2023 [citado 30 de abril de 2024]. Disponible en: <http://repositorio.unesum.edu.ec/handle/53000/4891>
2. Magliano DJ, Boyko EJ, Committee IDA 10th edition scientific. What is diabetes? En: IDF DIABETES ATLAS [Internet] 10th edition [Internet]. International Diabetes Federation; 2021 [citado 10 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581938/>
3. Farías-Vílchez BA, Ruíz DB, Farías-Vílchez BA, Ruíz DB. Conocimientos sobre diabetes mellitus tipo 2 y adherencia al tratamiento en pacientes del hospital Reátegui de Piura, Perú. Acta Médica Peru. enero de 2021;38(1):34-41.
4. Garmendia-Lorena F. Situación actual de la prevención de la diabetes mellitus tipo 2. Acta Médica Peru. enero de 2022;39(1):51-8.
5. Diabetes [Internet]. [citado 10 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
6. Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, Aboyans V, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017;390(10100):1151-210.
7. Sánchez Delgado JA, Sánchez Lara NE, Sánchez Delgado JA, Sánchez Lara NE. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones. Rev Finlay. junio de 2022;12(2):168-76.

8. SciELO - Salud Pública - Tendencias y análisis espacio-temporal de la mortalidad por diabetes mellitus en Ecuador, 2001-2016 Tendencias y análisis espacio-temporal de la mortalidad por diabetes mellitus en Ecuador, 2001-2016 [Internet]. [citado 30 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rcsp/2020.v46n2/e1314/es/>
9. Hu Y, Chen HJ, Ma JH. Individualized intensive insulin therapy of diabetes: Not only the goal, but also the time. *World J Diabetes*. 15 de enero de 2024;15(1):11- 4.
10. Navarro GM, Basurco BJ. Insulinización temprana como una herramienta eficaz para mejorar el control metabólico del paciente diabético. ¿Cuándo? ¿Cómo? ¿Con qué?
11. Keller DM, Ahmed N, Tariq H, Walgamage M, Walgamage T, Mohammed A, et al. SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure—A Concise Review. *J Clin Med*. enero de 2022;11(6):1470.
12. (PDF) Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies [Internet]. [citado 30 de abril de 2024].
Disponible:https://www.researchgate.net/publication/45100866_Diabetes_mellitus_fasting_blood_glucose_concentration_and_risk_of_vascular_disease_A_collaborative_meta-analysis_of_102_prospective_studies

13. Suryasa IW, Rodríguez-Gámez M, Koldoris T. Health and treatment of diabetes mellitus. *Int J Health Sci.* 30 de abril de 2021;5(1):i-v.
14. Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, McGill JB, Berga SL, Bush M, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan—2022 Update. *Endocr Pract.* 1 de octubre de 2022;28(10):923-1049.
15. Diabetes [Internet]. [citado 25 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
16. Ibáñez Franco EJ, Fretes Ovelar AMC, Duarte Arévalos LE, Giménez Vázquez FDJ, Olmedo Mercado EF, Figueredo Martínez HJ, et al. Frequency of chronic complications in patients with type 2 diabetes mellitus in a third level hospital. *Rev Virtual Soc Paraguaya Med Interna.* marzo de 2022;9(1):45-54.
17. Hernández Arroyo MJ, Díaz Madero A, Enríquez Gutiérrez E, Sánchez Martín E, Hernández Nieto C, Rodríguez Benito M. Control glucémico en pacientes diabéticos tipo 2 de edad avanzada. Intervención para evitar riesgos. *Med Fam SEMERGEN.* 1 de octubre de 2020;46(7):457-63.
18. Meir J, Huang L, Mahmood S, Whiteson H, Cohen S, Aronow WS. The vascular complications of diabetes: a review of their management, pathogenesis, and prevention. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2 de enero de 2024;19(1):11-20.

19. Torres E, Arévalo H, Suarez I, Vega N, Torres E, Arévalo H, et al. Perfil clínico de pacientes atendidos con diabetes mellitus tipo 2 en un programa de reversión. *Rev Fac Med Humana*. enero de 2021;21(1):145-50.
20. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol*. enero de 2017;13(1):11-26.
21. Tejedor A. Corazón y riñón en la diabetes: efectos de los glucosúricos. *Hipertens Riesgo Vasc*. 1 de abril de 2020;37(2):64-71.
22. Keller DM, Ahmed N, Tariq H, Walgamage M, Walgamage T, Mohammed A, et al. SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure—A Concise Review. *J Clin Med*. enero de 2022;11(6):1470.
23. Zamora MF, Ramírez JT. Los iSGLT2 en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y sus beneficios cardiorrenales. 2022;
24. Lacueva A, Gimenez A, Ledesma F. Desarrollo y comparativa de modelos in vitro de túbulo proximal humano que mimetizan el microambiente físico-químico, y su validación en ensayos de nefrotoxicidad. 5 de marzo 2023;22(3)c237-42
25. Berger C, Zdziebło D. Glucose transporters in pancreatic islets. *Pflüg Arch - Eur J Physiol*. 1 de septiembre de 2020;472(9):1249-72.
26. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*. 1

- de febrero de 2018;60(2):215-25.
27. Eleftheriadou I, Grigoropoulou P, Liberopoulos E, Liatis S, Kokkinos A, Tentolouris N. Update on Cardiovascular Effects of Older and Newer Anti-diabetic Medications. *Curr Med Chem*. 1 de abril de 2018;25(13):1549-66.
 28. Le J, Chen Y, Yang W, Chen L, Ye J. Metabolic basis of solute carrier transporters in treatment of type 2 diabetes mellitus. *Acta Pharm Sin B*. 1 de febrero de 2024;14(2):437-54.
 29. Palmer BF, Clegg DJ. Kidney-Protective Effects of SGLT2 Inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol*. febrero de 2023;18(2):279.
 30. Martínez-Vizcaíno V, Díez-Fernández A, Álvarez-Bueno C, Martínez-Alfonso J, Cavero-Redondo I. Safety and Efficacy of SGLT2 Inhibitors: A Multiple-Treatment Meta-Analysis of Clinical Decision Indicators. *J Clin Med*. enero de 2021;10(12):2713.
 31. Rosenstock J, Chuck L, González-Ortiz M, Merton K, Craig J, Capuano G, et al. Initial Combination Therapy With Canagliflozin Plus Metformin Versus Each Component as Monotherapy for Drug-Naïve Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 19 de enero de 2018;39(3):353-62.
 32. Acuña Núñez IM, Padilla Elizondo DS, Rojas Zúñiga AG. Inhibidores del cotransportador de sodio - glucosa tipo 2. *Rev Médica Sinerg*. 2021;6(6):1.
 33. Lee SH, Min KW, Lee BW, Jeong IK, Yoo SJ, Kwon HS, et al. Effect of Dapagliflozin as an Add-on Therapy to Insulin on the Glycemic Variability in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus (DIVE): A Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Study. *Diabetes Metab J*. mayo de 2021;45(3):339-48.

34. Jia W, Ma J, Miao H, Wang C, Wang X, Li Q, et al. Chiglitazar monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, phase 3 trial (CMAS). *Sci Bull.* 15 de agosto de 2021;66(15):1590
35. Inzucchi SE, Davies MJ, Khunti K, Trivedi P, George JT, Zwiener I, et al. Empagliflozin treatment effects across categories of baseline HbA1c, body weight and blood pressure as an add-on to metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(2):425-33.
36. Carrondo MC, Moita JJ. Potentially preventable urinary tract infection in patients with type 2 diabetes – A hospital-based study. *Obes Med.* 1 de marzo de 2020; 17:100190.
37. Mayhoub H, BouBou A, Kaddar N. ASSESSMENT OF GENITAL AND URINARY TRACT INFECTIONS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS TREATED WITH DAPAGLIFLOZIN. *Bull Pharm Sci Assiut Univ.* 1 de diciembre de 2022;45(2):953-65.
38. D'Elia JA, Segal AR, Bayliss GP, Weinrauch LA. Sodium–glucose cotransporter-2 inhibition and acidosis in patients with type 2 diabetes: a review of US FDA data and possible conclusions. *Int J Nephrol Renov Dis.* 15 de junio de 2017; 10:153-8.

39. Horii T, Oikawa Y, Kunisada N, Shimada A, Atsuda K. Real-world risk of hypoglycemia- related hospitalization in Japanese patients with type 2 diabetes using SGLT2 inhibitors: a nationwide cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 1 de noviembre de 2020;8(2):e001856.
40. Nelinson DS, Sosa JM, Chilton RJ. SGLT2 inhibitors: a narrative review of efficacy and safety. *J Osteopath Med*. 1 de febrero de 2021;121(2):229-39.
41. Lupsa BC, Inzucchi SE. Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits. *Diabetologia*. 1 de octubre de 2018;61(10):2118-25.
42. Neal Bruce, Perkovic Vlado, Mahaffey Kenneth W., de Zeeuw Dick, Fulcher Greg, Erondy Ngozi, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
43. Perkovic V, Zeeuw D de, Mahaffey KW, Fulcher G, Erondy N, Shaw W, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 1 de septiembre de 2018;6(9):691-704.
44. Effects of canagliflozin on cardiovascular, renal, and safety outcomes in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease according to history of heart failure: Results from the CREDENCE trial - ScienceDirect. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002870320304075>.

45. Castro Martelo G, Duque Peñaranda D, Fukuoka Gutierrez M, Hernández Saleh S. Efectos adversos frecuentemente reportados en ensayos clínicos asociados a principales grupos farmacológicos utilizados en el tratamiento de la Diabetes mellitus tipo 2. 2021; Disponible en: <https://manglar.uninorte.edu.co/handle/10584/11299>.
46. Inthamoussu, D. M., & De Santis., A. (s/f). *Actualización de alertas de seguridad: canagliflozina y acetato de ulipristal*. Edu.uy. Recuperado el 3 de mayo de 2024, de https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/images/2021/20212/4_canagliflozina_aceto_ulipristal_para_boletin.pdf
47. Fralick M, Kim SC, Schneeweiss S, Everett BM, Glynn RJ, Paterno E. Risk of amputation with canagliflozin across categories of age and cardiovascular risk in three US nationwide databases: cohort study. *BMJ*. 25 de agosto de 2020;m2812.
48. VigiAccess [Internet]. [citado 26 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.vigiaccess.org/#/>
49. Wilding JPH, Charpentier G, Hollander P, González-Gálvez G, Mathieu C, Vercruyse F, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *Int J Clin Pract*. 2013;67(12):1267-82.

ANEXOS

Numeración	Año de publicación	Autor	Tipo del estudio	Nombre de la revista	Cuartil	Incluido	Excluido	Motivos de exclusión
1	2023	Calie Licoa BJ, Mero García MN	Revisión bibliográfica	Unesum	4	Si		
2	2021	Magliano DJ, Boyko EJ, Committee IDA	Revisión bibliográfica	International Diabetes Federation;	4	Si		
3	2021	Fariás-Vilchez BA, Ruíz DB, Fariás-Vilchez BA, Ruíz	Revisión bibliográfica	Acta Médica Peru.	3	Si		
4	2022	Garmendia-Lorena F	Revisión bibliográfica	Endocrinología médica-Perú	4	Si		
5	2023	World Health Organization	Revisión bibliográfica	World Health Organization	4	Si		
6	2018	Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, Aboyans V	Análisis sistemático	Global Burden of Disease Study	4	Si		
7	2022	Sánchez Delgado JA, Sánchez Lara NE, Sánchez Delgado JA, Sánchez Lara	Revisión bibliográfica	Fimlay	3	Si		
8	2016	Solange Núñez-González Andrés Delgado-Ron Daniel Simancas-Racines	Análisis sistemático	Revista Cubana de Salud Pública	4	Si		
9	2024	Hu Y, Chen HJ, Ma JH	Revisión bibliográfica	World J Diabetes	4	Si		

10	2022	Navarro GM, Basurco BJ.	Revisión bibliográfica	Revista Española de	3	Si		
				endocrinología				
11	2022	Keller DM, Ahmed N, Tariq H, Walgamage M, Walgamage T, Mohammed A,	Revisión bibliográfica	Clinica Medica	4	Si		
12	2018	Pei Gao. Recta Gobin	Análisis sistemático	Researchgate	4	Si		
13	2021	Suryasa IW, Rodríguez-Gómez M, Koldoris T	Revisión bibliográfica	Health Sci	4	Si		
14	2022	Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, McGill JB, Berga SL, Bush M	Revisión bibliográfica	American Association of Clinical Endocrinology	4	Si		
15	2019	OMS		OMS	4	Si		
16	2022	Ibáñez Franco EJ, Fretes Ovelar AMC, Duarte Arévalos LE, Giménez Vázquez FDJ, Olmedo Mercado EF, Figueredo Martínez HJ	Revisión bibliográfica	Rev Virtual Soc Paraguaya Med Interna	4	Si		
17	2020	Hernández Arroyo MJ, Díaz Madero A, Enríquez Gutiérrez E, Sánchez Martín E, Hernández Nieto C, Rodríguez Benito M	Revisión bibliográfica	Med Fam SEMERGEN.	4	Si		

18	2024	Meir J, Huang L, Mahmood S, Whiteson H, Cohen S,	Revisión bibliográ fica	Rev Endocrinol Metab	4	Si		
		Aronow WS						
19	2021	Torres E, Arévalo H, Suarez I, Vega N, Torres E, Arévalo H	Revisión bibliográ fica	Hipertens Riesgo Vasc. 1	4	Si		
20	2017	DeFronzo RA, Norton L, Abdul- Ghani M. Renal	Revisión bibliográ fica	Nat Rev Nephrol	3	Si		
21	2020	Tejedor A..	Revisión bibliográ fica	Hipertens Riesgo Vasc. 1	4	Si		
22	2022	Keller DM, Ahmed N, Tariq H, Walgamage M, Walgamage T, Mohammed A	Revisión bibliográ fica	Concise Review. J Clin Med	4	Si		
23	2022	Zamora MF, Ramírez	Revisión bibliográ fica	Innovación y desarrollo tecnológic o revista digital	4	Si		
24	2023	Lacueva A. Gimenez A. Ledesma F	Revisión bibliográ fica	Universida d de Zaragoza	4	Si		
25	2020	Berger C, Zdziebło D.	Revisión bibliográ fica	European Journal of Physiology	4	Si		
26	2018	Vallon V, Thomson SC.	Revisión bibliográ fica	European Journal of Physiology	4	Si		
27	2018	Eleftheriada u I, Grigoropoul ou P, Liberopoulo s E, Liatis S, Kokkinos A, Tentolouris N	Revisión bibliográ fica	Current Medicinal Chemistry	4	Si		
28	2024	Le J, Chen Y, Yang W, Chen L, Ye J.	Revisión bibliográ fica	Science Direct	4	Si		

29	2023	Palmer BF, Clegg DJ.	Revisión bibliográfica	CJASN	4	Si		
30	2021	Martínez-Vizcaino V, Díez-	Revisión sistemática	MDPI	4	Si		
		Fernández A, Álvarez-Bueno C, Martínez-Alfonso J, Cavero-Redondo I						
31	2018	Rosenstock J, Chuck L, González-Ortiz M, Merton K, Craig J, Capuano G,	Revisión bibliográfica	American Diabetes Association	4	Si		
32	2021	Acuña Núñez IM, Padilla Elizondo DS, Rojas Zúñiga AG	Revisión bibliográfica	Dialnet	4	Si		
33	2021	Lee SH, Min KW, Lee BW, Jeong IK, Yoo SJ, Kwon HS	Revisión bibliográfica	National Library of Medicine	4	Si		
34	2021	Jia W, Ma J, Miao H, Wang C, Wang X, Li Q,	Revisión bibliográfica	Science Direct	4	Si		
35	2021	Inzucchi SE, Davies MJ, Khunti K, Trivedi P, George JT, Zwiener I	Revisión bibliográfica	Diabetes obesity and metabolism	4	Si		
36	2020	Carrondo MC, Moita JJ	Revisión bibliográfica	Science Direct	4	Si		
37	2022	Mayhoub H, BouBou A, Kaddar N	Revisión bibliográfica	Egyptian Journals	4	Si		
38	2022	Dutta S, Kumar T, Singh S, Ambwani S, Charan J, Varthya SB	Revisión bibliográfica	Journal of Family Medicine and Primare Care	4	Si		

39	2017	Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Barsotti E, Clerico A	Revisión bibliográfica	American Diabetes Association	4	Si		
40	2019	Fitchett D.	Revisión bibliográfica	Diabetes obesity and metabolism	4	Si		
41	2017	Bruce Neal. Vlado Perkovic	Revisión sistemática	The New England Journal Of Medicine	4	Si		
42	2021	Ashish Sarraju	Revisión bibliográfica	Science Direct	3	Si		
43	2018	Perkovic V, Zeeuw D de, Mahaffey KW, Fulcher G, Erond N, Shaw W	Revisión bibliográfica	Science Direct	3	Si		
44	2021	Ashish M, Li J, Cannon C, Tara I	Revisión bibliográfica	Science Direct	4	Si		
45	2021	Castro Martelo G, Duque Peñaranda D, Fukuoka Gutierrez M, Hernandez Saleh	Revisión bibliográfica	Universidad del Norte	4	Si		
46	2021	Inthamoussu, D. M., & De Santis	Revisión bibliográfica	Hospital de clínicas: Dr. Manuel Quintela	4	Si		
47	2020	Fralick M, Kim SC, Schneeweiss S, Everett BM, Glynn RJ, Patorno	Revisión bibliográfica	Journal of investigative medicine	4	Si		
48	2023	Vigiaccas	Revisión bibliográfica	World Health Organization	4	Si		

49	2023	Wilding JPH, Charpentier G, Hollander P, González-Gálvez G, Mathieu C, Vercauteren	Revisión Sistemática	International Journal of clinical practice	4	Si		
50	2020	Seguro Social del Perú	Revisión bibliográfica	Scielo	4		Si	Hace referencia a otra patología

51	2021	Lima - Martínez MM, Carrera Boada C, Madera - Silva MD, Marín W, Contreras	Revisión bibliográfica	Science DIRECT	4		Si	Relacionado con pacientes COVID
52	2020	Campos NS, Ovares NS, Arens CM	Revisión bibliográfica	Revista Médica Sinergia	4		Si	Diabetes Mellitus tipo 1
53	2021	Gomezcoello Vásquez V, Caza M, Jácome Sánchez	Revisión bibliográfica	Revista Médica Vozandes	4		Si	Repite datos de complicaciones y tratamiento
54	2020	Medina - Chávez JH, Colín -Luna JI, Mendoza - Martínez P, Santoyo Gómez DL, Cruz - Aranda JE	Revisión bibliográfica	Medicina Interna Mexico	4		Si	Relaciona con manejo del COVID
55	2020	Cole JB, Florez JC	Revisión bibliográfica	Revista Austin Macaule	4		Si	Repite el tema de complicaciones y tratamiento
56	2021	Abbas Ala, Devi Rajeswari	Revisión bibliográfica	Science Direct	4		Si	Refiere a Diabetes gestaciona
57	2022	Syarifuddin S, Samosir	Revisión bibliográfica	Medalion	4		Si	Repite complicaciones y tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2

58	2022	Giaccari A, Pontremoli R, Perrone Filardi P	Revisión bibliográfica	Science Direct	4		Si	Relacionado con falla cardiaca
59	2022	Riccardo Nevola, Mari Alfano, Pia Clara	Revisión bibliográfica	IMR Press	4		Si	Relaciona a enfoque cardiorrenal el uso de SGLT2i
60	2020	Gonzalez DE, Foresto RD, Ribeiro AB	Revisión bibliográfica	SCIELO	4		Si	Tratamiento enfocado a cardiorenoproteccion
61	2024	Birgit Janssens, Simon	Revisión bibliográfica	Sage Journals	4		Si	Habla de fisiopatología y
		Caerels, Chantal Mathieu						tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 1
61	2020	Evans M, Hicks D, Patel D, Patel V, McEwan P, Dashora	Revisión bibliográfica	SPRINGER LINK	4		Si	Refiere solo a Diabetes tipo1
63	2022	Cheong AJY, Teo YN, Teo YH, Syn NL, Ong HT, Ting AZH	Revisión bibliográfica	WILEY	4		Si	SglT2I usados para manejo de obesidad
64	2023	Sharma - Sharma S.	Revisión bibliográfica	UNAM	4		Si	Se orienta a tratamiento de falla cardiaca
65	2022	Fernández CIJ, Pereira YAM, Chang ASO, Olmedo SIG, Gaete MCA.	Artículo de revisión	UNAD	4		Si	Repite fisiopatología de diabetes Mellitus tipo 2.
66	2018	Silva-Nunes J.	Revisión bibliográfica	ReseachGate	4		Si	Se repite fisiopatología DM2.
67	2018	Aleman L, Ramírez-Sagredo A, Ortiz-Quintero J, Lavandero S, Aleman L, Ramírez-Sagredo A, et al	Revisión bibliográfica	SCIELO	4		Si	Repite fisiopatología de diabetes Mellitus tipo 2.

68	2023	León-Ariza HH, Guardela MJR, Barrera AFC	Revisión bibliográfica	Revista Colombiana de Endocrinología diabetes y Metabolismo	4		Si	Repite fisiopatología de diabetes Mellitus tipo 2.
69	2021	Mera-Flores RR	Revisión bibliográfica	Revista Cubana de Endocrinología	4		Si	Repite fisiopatología de diabetes Mellitus tipo 2.
70	2020	Junior SVG, Rocha JMC da, Araújo FEA de, Lucena BJD de, Marques LER de M, Oliveira	Revisión bibliográfica	Brazilian Journal of Health Review	4		Si	Repite fisiopatología de diabetes Mellitus tipo 2.
71	2023	Oliveira MS, Costa GD, Rodrigues GG, Castro HUD de, Sampaio VVL	Revisión bibliográfica	Brazilian Journal of Health Review	4		Si	Repite tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2.
72	2020	Garmendia-Lorena F.	Revisión bibliográfica	Fundación Instituto Hipólito UNANUE	4		Si	Repite tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2.
73	2024	Paiva M, Siqueira EC de	Revisión bibliográfica	Revista Fluminense de Extensão Universitaria	4		Si	Repite tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2.
74	2021	Llavero M, Ugalde B, Ugalde B, Huguet I, Triviño V	Revisión bibliográfica	Science Direct	4		Si	Repite tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2.
75	2020	del Val Zaballos, F	Revisión bibliográfica	Npunto	4		Si	Repite tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2.

76	2019	Mellado-Orellana R, Salinas-Lezama E, Sánchez-Herrera D, Guajardo-Lozano J, Díaz-Greene EJ, Rodríguez-Weber FL	Revisión bibliográfica	SCIELO	4		Si	Repite tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2.
77	2018	Rigalleau V, Cherifi B	Revisión bibliográfica	Unilasallista	4		Si	Repite tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2.
78	2018	Gomez-Peralta F, Escalada San Martín FJ, Menéndez Torre E, Mata Cases M, Ferrer García JC, Ezkurra Loiola P	Revisión bibliográfica	ScienceDirect	4		Si	Repite tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2.
79	2019	Vintimilla Enderica PF, Giler Mendoza YO, Motoche Apolo KE, Ortega Flores JJ	Revisión bibliográfica	Revista Mexicana de Endocrinología Metabolismo y Nutrición	4		Si	Repite tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2.
80	2023	García Soidán FJ.	Revisión bibliográfica	RedGDPS Barcelona	4		Si	Repite tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2.

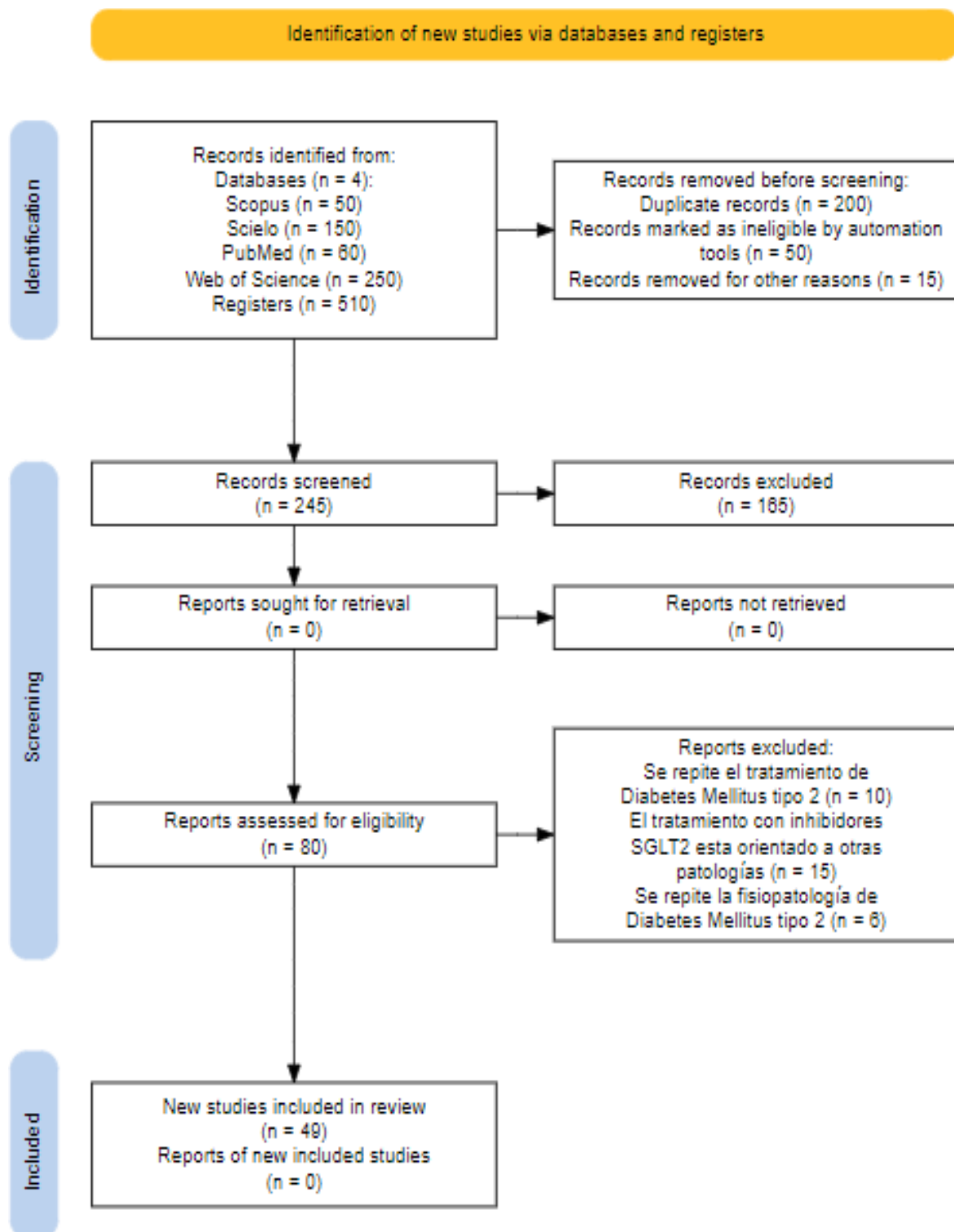


Tabla 1. Principales fármacos inhibidores SGLT2 y sus efectos adversos en el tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2.

Inhibidores de cotransportadores de Sodio y Glucosa	Efectos Secundarios
Canagliflozina	Amputaciones en los dedos de los pies, metatarsianos, infecciones genitales, urinarias y fracturas no vertebrales.
Dapagliflozina	Infecciones genitales y urinarias.
Empagliflozina	Infecciones genitales y urinarias.
Ertugliflozina	Desórdenes gastrointestinales, hipoglicemia, deshidratación, cetoacidosis, euglicemia, astenia, pirexia, fatiga.

Nota. La tabla representa los fármacos iSGLT2 estándar y los efectos secundarios más frecuentes durante el tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2. Tomado de Neal Bruce (42), Perkovic V (43), VigiAccess (48), Wilding JPH (49).

Tabla 2. Principales efectos adversos en el uso de inhibidores de sodio y glucosa, según ensayos clínicos durante el tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2.

EFFECTOS SECUNDARIOS CON MAYOR PORCENTAJE	FÁRMACOS	TIPOS DE ESTUDIOS	VALORES - PORCENTAJES	POBLACION VULNERABLE
INFECCIÓN URINARIA	DAPAGLIFOZINA	MAYHOUB-UNIVERSIDAD DE SIRIA	25%	PROMEDIO DE EDAD DE 55 AOS Y MAYORES DE 60 AÑOS. HOMBRES IMC<25KG/M2
INFECCIÓN GENITAL	DAPAGLIFOZINA	MAYHOUB-UNIVERSIDAD DE SIRIA	71.4%	HISTORIAL DE PERSONAS CON INFECCIONES DENTRO 3 A 7 AÑOS.
CETOACIDOSIS	DAPAGLIFLOZINA CANAGLIFLOZINA	A D'ELIA-SISTEMA DE NOTIFICACIONES DE FDA-USA	46 CASOS-2015	MUJERES EDAD > 40 AÑOS.
HIPOGLUCEMIA	DAPAGLIFLOZINA CANAGLIFLOZINA ERTUGLIGLOZINA EMPAGLIFLOZINA	HORII-BASE DE DATOS JAPONESA	0.13%	EDAD, CADA 10 AÑOS AUMENTA EL RIESGO. IMC<25KG/M2 USO DE INSULINA SULFONILURIAS
HIPOTENSIÓN	DAPAGLIFLOZINA CANAGLIFLOZINA ERTUGLIGLOZINA EMPAGLIFLOZINA	JHON WHILEY	70%	GENERAL
FRACTURAS ÓSEAS	CANAGLIFLOZINA	CANVAS	15.4%	EN EL COMIENZO DEL TRATAMIENTO.

Nota. La tabla representa los efectos secundarios más importantes estudiados mediante ensayos clínicos durante el tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2 con inhibidores de cotransportadores de sodio y glucosa. Tomado de Carrondo MC, (36), Mayhoub H (37), D'Elia JA (38), Horii T (39), Nelinson DS (41), LUPSA BC (42).

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

René Vicente Fajardo Jiménez portador(a) de la cédula de ciudadanía N.º **0929902310**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación **“Efectos secundarios en el uso de inhibidores de cotransportadores de sodio y glucosa en el tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 11 de septiembre del año 2025

F: 

René Vicente Fajardo Jiménez
C.I. 0929902310