



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“INHIBIDORES DE LOS COTRANSPORTADORES DE SODIO-  
GLUCOSA TIPO 2 Y SU ASOCIACIÓN CON INFECCIONES DEL  
TRACTO GENITOURINARIO EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2”**

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

**AUTOR: WENDY GUADALUPE CALLE REINOSO**

**DIRECTOR: DR. CARLOS ENRIQUE FLORES MONTESINOS**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“INHIBIDORES DE LOS COTRANSPORTADORES DE SODIO-  
GLUCOSA TIPO 2 Y SU ASOCIACIÓN CON INFECCIONES DEL  
TRACTO GENITOURINARIO EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2”**

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

**AUTOR: WENDY GUADALUPE CALLE REINOSO**

**DIRECTOR: DR. CARLOS ENRIQUE FLORES MONTESINOS**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

**Wendy Guadalupe Calle Reinoso** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0302949227** Declaro ser el autor de la obra: **“Inhibidores de los cotransportadores de sodio-glucosa tipo 2 y su asociación con infecciones del tracto genitourinario en pacientes diabéticos 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, 26 de junio del 2024

F:  .....

**Wendy Guadalupe Calle Reinoso**

**C.I. 0302929227**

## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado **“Inhibidores de los cotransportadores de sodio-glucosa tipo 2 y su asociación con infecciones del tracto genitourinario en pacientes diabéticos tipo 2”** realizado por **Calle Reinoso Wendy Guadalupe** con documento de identidad **No. 0302949227**, 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, 26 de junio del 2024

F: 

**DR. CARLOS ENRIQUE FLORES MONTESINOS**

**DIRECTOR / TUTOR**

## **DEDICATORIA**

El siguiente trabajo de revisión bibliográfica va dedicado a mis padres por su apoyo a lo largo de la carrera, en especial a mi mamá Leonor Reinoso por todo el sacrificio que ha hecho por mí, por haber sido ese pilar que me mantuvo de pie y mi fuente de inspiración, a mi papá Cristian Paramo por haberme enseñado el valor de hacer las cosas correctamente, y sobrellevar las consecuencias de mis actos, a mis hermanos por haberme brindado ánimos en los momentos en los que una palabra fueron un consuelo para poder seguir en adelante, por las veces que me brindaron su ayuda incondicional. A mis abuelos maternos por haberme brindado su cariño y sus consejos. Finalmente va dirigida para todas las personas que me han ayudado a lo largo de esta trayectoria y me han brindado su amistad.

## **AGRADECIMIENTO**

Primeramente, quiero empezar agradeciendo a Dios por permitirme llegar hasta este momento por haber tomado mi mano y levantarme de todas mis caídas, ha sido mi luz que me ha guiado por el camino correcto, a mi familia por haber creído en mí y haberme apoyado, en especial por el gran sacrificio que han hecho mis padres todos estos años esta meta jamás se hubiese logrado sin su presencia en mi vida, a la memoria de mi hermano José Paramo que aunque hoy no se encuentre aquí esta meta es de los dos, llevare en mi memoria siempre nuestra última conversación, has sido mi mayor inspiración para salir en adelante, a mi tutor de tesis por haberme guiado a lo largo de este trabajo, por sus consejos y enseñanzas finalmente a mis amigos por haber hecho de la Universidad una aventura.

## 1. RESUMEN

Las infecciones del tracto genitourinario en los pacientes diabéticos tipo 2 establece una de las complicaciones más frecuente, puesto que, con la finalidad de mantener un control adecuado de los niveles de glucosa en la sangre, se emplean antidiabéticos orales como los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2), cuyo mecanismo de acción sumado a los factores de riesgo subyacentes de los pacientes los lleva a un estado de inmunodepresión, haciéndolos más propensos a adquirir diferentes tipos de infecciones tales como: infecciones respiratorias, infecciones micóticas genitales, infecciones del tracto urinario, entre otras. Por lo tal motivo se plantea describir la relación entre el uso de inhibidores SGLT2 y las infecciones a nivel genitourinario en pacientes con DM2, a través de una revisión bibliográfica de carácter narrativa. Concluyendo así que el uso de los inhibidores SGLT2 en pacientes con DM2 se asocia significativamente con la adquisición de infecciones genitales y, en menor frecuencia, con infecciones del tracto urinario.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus tipo 2, efectos adversos, inhibidores del transportador de sodio-glucosa 2, infecciones genitales, infecciones del tracto urinario.

## 2. ABSTRACT

Genitourinary tract infections in type 2 diabetic patients represent one of the most common complications. This is due to the use of oral antidiabetic medications such as sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors, which are utilized to maintain appropriate blood glucose levels. The mechanisms of these medications, combined with the underlying risk factors of the patients, lead to a state of immunosuppression, making them more susceptible to acquiring various types of infections including respiratory, genital fungal, and urinary tract, among others. Therefore, it is proposed to describe the relationship between the use of SGLT2 inhibitors and genitourinary infections in patients with T2DM through a narrative literature review. It is concluded that the use of SGLT2 inhibitors in patients with T2DM is significantly associated with the acquisition of genital infections and, to a lesser extent, with urinary tract infections.

**Keywords:** Type 2 diabetes mellitus, adverse effects, sodium-glucose transporter 2 inhibitors, genital infections, urinary tract infections.

**ÍNDICE**

1. RESUMEN .....	7
2. ABSTRACT.....	8
3. INTRODUCCIÓN .....	10
4. METODOLOGÍA.....	12
4.1. DISEÑO METODOLÓGICO .....	12
4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	12
4.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	12
4.4. MÉTODOS E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN Y CONTROL DE LA CALIDAD DE LA INFORMACIÓN .....	12
5. OBJETIVO GENERAL.....	13
6. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	13
7. MARCO TEÓRICO.....	14
7.1. CONCEPTO .....	14
7.2. FISIOPATOLOGÍA DE LAS INFECCIONES Y EL USO DE INHIBIDORES SGLT2.....	14
7.3. EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS INHIBIDORES SGLT2.....	16
7.4. RELACIÓN DE LOS INHIBIDORES SGLT2 E INFECCIONES EN TRACTO GENITOURINARIO (ITU) .....	17
7.5. TIPOS DE INHIBIDORES SGLT2 Y SU RELACIÓN CON INFECCIONES..	19
8. DISCUSION .....	20
9. CONCLUSIONES .....	24
10. BIBLIOGRAFÍA.....	25
11. GLOSARIO.....	29

### 3. INTRODUCCIÓN

Las tasas de incidencia y mortalidad por Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) han ido aumentando a lo largo de los años, convirtiéndola en un problema de salud pública a nivel mundial (1). Alterando mecanismos como la homeostasis de la glucosa a cargo de los riñones que reabsorben toda la glucosa filtrada, un mecanismo adaptativo que asegura que haya suficiente energía disponible durante los períodos de ayuno (2,3).

Los glomérulos de un adulto sano filtran aproximadamente 180 g de glucosa cada día, casi toda esta glucosa se reabsorbe y <1% se excreta en la orina (4). La glucosa, una vez filtrada en el túbulo, deberá ser transportada fuera del el, esto lo logra a través de células epiteliales tubulares, y después, a través de la membrana basolateral, hacia el capilar peritubular (5). Bajo condiciones normales, cuando la carga de glucosa tubular es de aproximadamente 120 mg/min o menos, no se pierde la glucosa en la orina. Sin embargo, cuando la carga de glucosa excede aproximadamente los 220 mg/mi (umbral de glucosa), la glucosa comienza a aparecer en la orina (5,6).

El 90% de la glucosa filtrada se reabsorbe por la proteína cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en el segmento contorneado del túbulo proximal, y el 10% restante de la glucosa filtrada se reabsorbe por el transportador SGLT1 en el segmento recto del túbulo proximal descendente. El resultado es que no aparece glucosa en la orina (7,8).

La DM2 se asocia con incremento de la expresión y actividad de SGLT2, surgiendo así los inhibidores de SGLT2, que actúan bloqueando la acción de esta proteína, evitando la reabsorción de glucosa en los riñones, lo que provoca un aumento de la excreción urinaria de glucosa. Esto ayuda a reducir los niveles de glucosa en sangre en personas con diabetes (9,10).

Usándose así tratar la DM2, ya sea como monoterapia o en combinación con otros medicamentos. Reducen eficazmente los niveles de glucosa en sangre, mejoran el control glucémico y reducen el riesgo de eventos cardiovasculares en personas con diabetes, además, promueve la pérdida de peso, ya que la excreción de glucosa en la orina conduce a la pérdida de calorías 1 g de glucosa equivale a 4 kcal. Estos medicamentos también se han asociado con reducciones modestas en la presión arterial (7).

Sin embargo, los inhibidores de SGLT2 pueden tener efectos secundarios, incluido un mayor riesgo de infecciones del tracto urinario e infecciones fúngicas genitales. Las mujeres y aquellos pacientes que presentan infecciones genitales a repetición constituyen los grupos con mayor riesgo. Con la finalidad de disminuir estas complicaciones, la Federación de Sociedades de Endocrinología de Asia del Sur estableció recomendaciones para el uso seguro y adecuado de inhibidores SGLT2 como tratamiento antidiabético, en noviembre del 2018 (9,11).

Por lo mencionado, esta revisión bibliográfica tiene como objetivo dar a conocer los efectos secundarios de los inhibidores SGLT2 en pacientes con DM2, específicamente aquellos relacionados con el desarrollo de infecciones del tracto genitourinario (7).

## **4. MÉTODOLOGÍA**

### **4.1. Diseño metodológico**

Revisión bibliográfica de carácter narrativo, a través de la cual se pretende describir la relación entre el uso de los inhibidores SGLT2 y el desarrollo de infecciones a nivel del tracto genitourinario en pacientes con Diabetes Mellitus tipo2.

### **4.2. Criterios de inclusión**

Artículos científicos publicados en los últimos 5 años

Artículos escritos en español o inglés.

Artículos que hablen sobre la relación entre el empleo de los inhibidores SGLT2 y el desarrollo de infecciones genitourinarias.

### **4.3. Criterios de exclusión**

Artículos que no proporcionen información relevante para la investigación o que se encuentren incompletos.

Artículos publicados hace más de 5 años.

Artículos de fuentes no confiables.

### **4.4. Métodos e instrumentos para la recolección y control de la calidad de la información**

Para la localización de artículos fueron utilizados las siguientes bases de datos: PubMed y Elsevier, mediante la utilización de palabras claves extraídas del MeSH y DeCS “Diabetes Mellitus tipo 2”, “efectos adversos”, “infecciones genitales”, “infecciones urinarias” e “inhibidores SGLT2”, así como los operadores booleanos AND, OR y NOT, para simplificar la búsqueda.

## **5. OBJETIVO GENERAL**

Describir la relación entre el uso de los inhibidores SGLT2 y las infecciones a nivel del tracto genitourinario en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

## **6. OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Conocer los efectos secundarios de los inhibidores SGLT2.
- Determinar qué inhibidor SGLT2 ocasiona mayores complicaciones.

## **7. MARCO TEÓRICO**

### **7.1. CONCEPTO**

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es considerada un trastorno metabólico crónico de origen multifactorial; esta patología se presenta como una hiperglicemia crónica secundaria a una resistencia de la insulina o al deterioro en la secreción de esta. Los factores que contribuyen a la alteración de la célula B o incluso en lo que existe una resistencia a la insulina, también participan en la progresión de complicaciones vasculares y no vasculares en las personas diagnosticadas de DM2 (7). El estado de inmunosupresión propio de la enfermedad predispone a este tipo de pacientes a desarrollar varios tipos de infecciones que poseen una alta tasa de morbilidad y mortalidad (8,9).

En los últimos años, se demostró que los inhibidores SGLT2 poseen una alta eficacia para el tratamiento de la DM. Su mecanismo de acción que se basa en eliminar glucosa a través de la orina, haciendo que los pacientes con DM sean susceptibles al desarrollo de infecciones en el tracto urinario (1). Adicional a esto, se presentan otros factores que cooperan al progreso de estas infecciones, tales como: control inadecuado de la glucemia, vaginitis recurrentes, microangiopatías o anomalías funcionales y anatómicas del tracto urinario. En este sentido, al elegir un medicamento, es importante considerar el riesgo – beneficio en base a dichos factores mencionados anteriormente (1,2).

### **7.2. Fisiopatología de las infecciones y el uso de inhibidores SGLT2**

Dentro de la homeostasis de la glucosa los riñones juegan un papel crucial mediante la reabsorción al igual que la excreción de glucosa en la orina, de igual manera el túbulo contorneado proximal es importante para este proceso, ya que es aquí es donde se va a producir la reabsorción de la glucosa, en este proceso participan cotransportadores como el SGLT1 y el SGLT2, los cuales reabsorben el 10-20% y, el 80-90% de la glucosa filtrada, respectivamente (10). Al existir hiperglucemia (180 mg/dL), se produce una

actividad de los SGLT2 ocasionando que estas proteínas se saturen produciendo la aparición de glucosuria el cual forma parte de un signo típico de la DM (10,11).

Los inhibidores selectivos del SGLT2 actúan bloqueando a nivel de los túbulos renales la reabsorción de glucosa, aumentando la eliminación de esta, lo que reduce la hiperglucemia a su vez que mejora la secreción de la insulina por las células  $\beta$  como la sensibilidad periférica se está (3).

No obstante, estudios sugieren que la glucosuria generada por los inhibidores SGLT2 podría dar lugar a infecciones a nivel del tracto genital o urinario. Además de esto, se plantea que, el estado hiperglucémico de los pacientes podría ser otro factor de riesgo. Es así que, aún no ha sido posible establecer claramente el mecanismo subyacente para el desarrollo de infecciones urinarias y genitales en pacientes diabéticos (12).

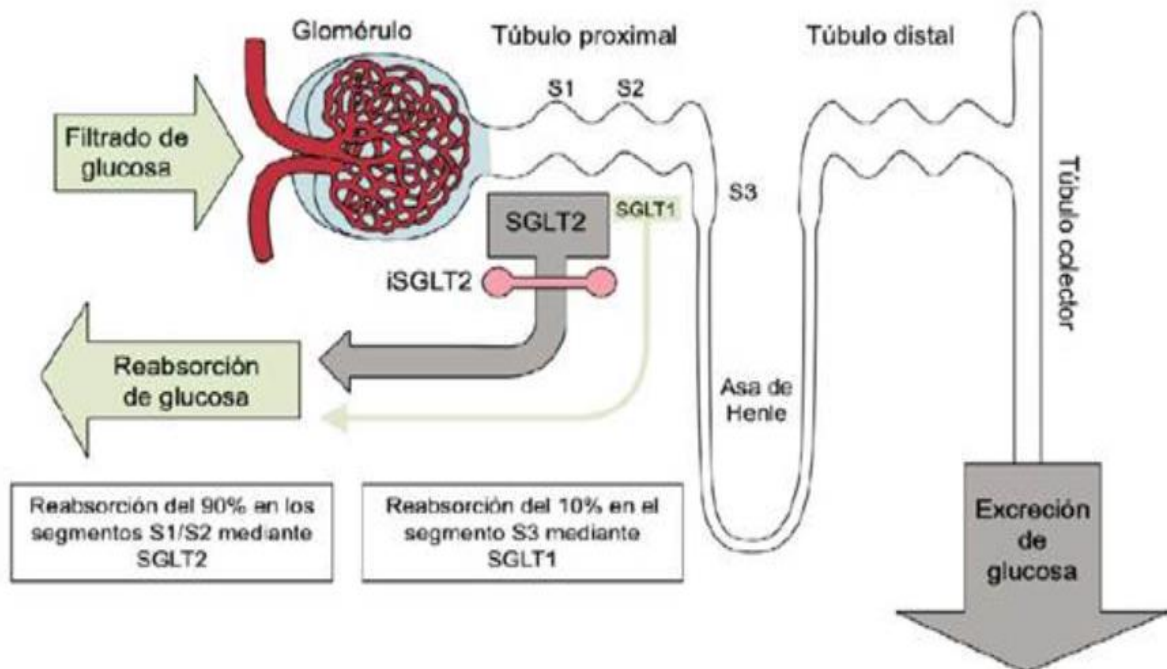


Figura 1. (26). Centro de Investigación de Cirugía Cardíaca y Trasplante. Mecanismo de acción iSGLT2 Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-04202021000201401#f1](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202021000201401#f1)

### 7.3. Efectos secundarios de los inhibidores SGLT2

Los inhibidores SGLT2 predisponen a infecciones del tracto genital o urinario al inducir glucosuria, siendo las infecciones micóticas las más comunes. Por otra parte, existen otros factores que predisponen al desarrollo de infecciones en estos pacientes, tales como: disminución de la inmunidad celular y humoral, uso de corticoides tópicos y orales, hiperglucemia y, malos hábitos higiénicos puesto que, un ambiente cálido combinado con uno húmedo y una hiperglucemia, favorece el crecimiento de hongos. La prevalencia de infecciones urinarias y genitales es mayor en mujeres dado que, poseen una proteína inducible por la glucosa, la cual es estructuralmente y funcionalmente similar a un receptor del complemento CD11b-CD18, producida por *C. glabrata*; esto permite que los hongos oportunistas se adhieran firmemente al epitelio vaginal dando lugar a candidiasis vaginal. En tanto que, en los hombres la infección genital más frecuente es la candidiasis balanitis (13-15).

Otros efectos adversos de los inhibidores SGLT2 son la pielonefritis, urosepsis, falla renal aguda y cetoacidosis diabética, esta última se produce debido a la disminución de la glucemia inducida por estos fármacos, que puede dar lugar a que los niveles de insulina caigan, ocasionando que el grado de glucagón plasmático aumenten, desencadenando una elevación de cetonas en la sangre (7,16).

Con lo mencionado, se puede concluir que, la inducción farmacológica de glucosuria predispone al desarrollo de infecciones a nivel genital o del tracto urinario, las cuales pueden conllevar a complicaciones más severas si no son diagnosticadas y tratadas oportunamente (15). En este sentido, los inhibidores SGLT2 no son adecuados ni seguros en todos los pacientes con DM2 por lo que, al momento de prescribirlos es necesario considerar el historial de infecciones genitales o urinarias a repetición, así como infecciones recientes de las vías urinarias altas (17-19).

De igual manera, se ha evidenciado a través de múltiples ensayos controlados que los inhibidores SGLT2 no son efectivos en aquellos pacientes que presenten insuficiencia renal, dado que, su mecanismo de acción se ve directamente relacionado con el filtrado glomerular (18). Es así que, estos fármacos están contraindicados en pacientes que presenten una tasa de filtrado glomerular (TFG) menor a 60 ml/min y, su uso debe ser interrumpido en pacientes cuya TFG sea de inferior a 45 ml/min a fin de prevenir un deterioro de la función renal (20-22).

Se recomienda que los pacientes que empleen inhibidores SGLT2 y posean una TFG < 60 ml/min permanezcan con una monitorización con el propósito de permanecer en una continua evaluación de función renal, teniendo en cuenta lo siguiente (22-23):

- 1) Mantener una vigilancia estrecha en aquellos individuos que puedan tener una caída drástica o se vea afectado de la alguna manera la presión arterial, la cual se ha evidenciado que es inducida con mayor frecuencia por el medicamento conocido como dapagliflozina.
- 2) Monitorización continua del estado hidroelectrolítico sobre todo en pacientes que presenten patologías intercurrentes que predispongan u ocasionen una depleción del volumen.
- 3) Se deberá interrumpir de manera temporal del régimen terapéutico con dapagliflozina en pacientes que produzcan una depleción del volumen; así como que este pueda volver a ser instaurada cuando el cuadro clínico haya sido resuelto.

#### **7.4. Relación de los inhibidores SGLT2 e infecciones en tracto genitourinario (ITU)**

Según varios ensayos clínicos, el uso de los inhibidores SGLT2 no ha demostrado aumentar considerablemente la cifra de pacientes con ITU en comparación con otros antidiabéticos orales, por lo que el uso de estos nuevos antidiabéticos se considera segura a este nivel. Los estudios también refieren que, no se puede atribuir este efecto adverso directamente al uso de

los inhibidores SGLT2, pues dependerá de cada paciente y de los factores de riesgo que estos poseen (24,25).

No obstante, en lo que se refiere a infecciones genitales, su prevalencia es mayor en pacientes que emplean los inhibidores SGLT2. Es importante considerar que, las bacterias y los hongos crecen rápidamente en pacientes con DM2, debido a sus altos niveles de glucosa (20).

Además, al igual que las infecciones del tracto urinario, existen otros factores de riesgo que predisponen a su desarrollo: sexo femenino, infecciones a repetición, infecciones de vías urinarias superiores recientes y una baja tasa de filtrado glomerular. Es por esto que, es fundamental considerar estos factores de riesgo previo a la prescripción de estos medicamentos (26).

Dado que, la predisposición a infecciones esta ocasionada por factores importantes como lo es la hiperglucemia, la glucosuria y el deterioro de la función inmunitaria del huésped para el desarrollo de infecciones genitourinarias, se recomienda controlar los niveles de HbA1c, glucemia y glucosuria de los pacientes antes de la administración de los inhibidores SGLT2 (25). Los estudios sugieren que, estos medicamentos aumentan considerablemente el riesgo de infecciones genitales fúngicas como la candidiasis y, en menor medida el riesgo de ITU (27).

Los grupos con mayor riesgo de a generar este tipo de infecciones son las mujeres posmenopáusicas y los hombres no circuncidados. En el primer grupo, existe una alteración del sistema inmunitario ocasionado por los cambios a nivel hormonal que suceden en esta etapa de vida de las mujeres. En tanto que, en el segundo grupo se produce un aumento del calor y la humedad en el espacio que se localiza por debajo del prepucio, lo cual sumado a una mala higiene promueve el crecimiento de los microorganismos (28).

### 7.5. Tipos de inhibidores SGLT2 y su relación con infecciones.

**Dapagliflozina:** Se administra en dosis de 2,5, 5 y 10 mg al día, estas dosis se han visto relacionada con la aparición de infecciones del tracto urogenital en el 4,1 %, 5,7 % y 4,8% respectivamente. Es así que, en comparación con el placebo, la tasa de infecciones es considerablemente mayor. En mujeres, predispone al desarrollo de infecciones micóticas vulvovaginales y, en hombres a balanitis. La gravedad de las infecciones varía de leve a moderada, por lo que requieren tratamiento farmacológico y la aplicación de medidas higiénico dietéticas (29).

**Canagliflozina:** Puede ser administrada en dosis de 50, 100, 200 y 300 mg al día ó 300mg dos veces al día durante 12 semanas. Cualquier esquema, genera una colonización vaginal por *Cándida*, la cual predispone a una vulvovaginitis sintomática a las 24 o 26 semanas tras el inicio del tratamiento. Se considera que, la tasa de infecciones podría disminuir al emplear cualquiera de los esquemas una vez al día (30).

**Empagliflozina:** Se administra en dosis de 10 y 25 mg, conforme la necesidad del paciente. Se ha demostrado que, los pacientes tratados con estos inhibidores presentan una mayor incidencia de infecciones genitales en comparación con los otros inhibidores, particularmente en pacientes de sexo femenino (29).

## 8. DISCUSION

A través de esta la revisión bibliográfica, se pudo determinar que uno de los efectos secundarios prevalentes y a su vez frecuentes de estos antidiabéticos orales son las infecciones genitales. Michael F et al (4), mencionan que, el uso de estos inhibidores es adecuado en pacientes que mantienen un adecuado control de su glucemia. Según Minkyong K et al (31), las infecciones del tracto urinario e infecciones genitales destacan entre los efectos adversos de estos medicamentos, especialmente en pacientes mujeres que emplean dapaglifozina. Chintan V et al (5) y Maximiliano H (10) et al apoyan esta hipótesis concluyendo que, la dapaglifozina es el inhibidor SGLT2 con mayor incidencia de infecciones genitourinarias.

De igual manera, seis de los doce estudios analizados (tabla 1), consideran a las infecciones genitales como una de las complicaciones más comunes en estos inhibidores SGLT2. Si bien en los otros estudios, esta complicación no ocupaba el primer lugar, también se encontraba presente. Adicional a esto, es importante mencionar otras complicaciones de los inhibidores SGLT2: hipoglucemia, infecciones del tracto urinario y cetoacidosis diabética; esta última a pesar de ser reportada en algunos estudios, no fue significativa pues, deben existir factores externos que contribuyan a su desarrollo.

No obstante, Katherine D et al. (30) considera que las infecciones del tracto genital y urinario son frecuentes adicional a esto menciona el hecho que no se debe restar importancia a la cetoacidosis dado que, esta puede llegar a comprometer la vida de los pacientes si no son tratados a tiempo.

El inhibidor SGLT2 relacionado con mayores complicaciones es la dapaglifozina, seguida de la empaglifozina y finalmente la canaglifozina (tabla 1). Aunque, el desarrollo de las infecciones dependerá de la dosis administrada y los factores de riesgo que estos presenten.

Cabe recalcar que, no se contó con información completa con respecto a la repercusión que genera cada dosis.

Sin embargo, Erika O et al (25) menciona que los inhibidores SGLT2 han tenido un efecto significativo en la disminución de ataques cardíacos o accidentes cerebrovasculares, logrando una reducción del 14%, así como en la disminución de la hospitalización por insuficiencia cardíaca en un 35%. Además, estos fármacos han demostrado reducir los niveles de HbA1c en un 0,5%, y en el caso específico de la empagliflozina, también ha mostrado reducir la rigidez arterial, la resistencia vascular y los niveles de urato en el plasma.

Mientras que Wan C et al (30) a través de una revisión sistemática y metaanálisis se encontró que los inhibidores de SGLT2 demostraron efectos protectores en los riñones y el corazón, aunque también aparecieron efectos secundarios adicionales. Este estudio resaltó que el uso de los inhibidores de SGLT2 redujo el riesgo de muerte cardiovascular en un 15%, hospitalización por insuficiencia cardíaca en un 28% y redujo el riesgo de muerte renal en un 36%. Además, estos medicamentos mostraron un menor riesgo de eventos adversos graves y de desarrollo de insuficiencia renal aguda, aunque también se demostró un mayor riesgo de infección del tracto urinario e infección genital.

Pese a los efectos secundarios que estos antidiabéticos ocasionen han resultado ser beneficioso en varios aspectos María R et al (6) en su investigación, se revela que los inhibidores SGLT2 presentan efectos benéficos actuando como neuroprotectores de manera directa o indirecta, mejorando los aspectos relacionados con la circulación sanguínea al reducir el estrés oxidativo, la inflamación, la vía de señalización de la insulina, proliferación de células endoteliales. Además, también disminuyen el daño cerebral y el

deterioro cognitivo al mejorar la función mitocondrial en el cerebro, la plasticidad sináptica, la actividad de la enzima acetilcolinesterasa y la formación de placas amiloides.

Finalmente, Yinqiu Y et al (14) describe que estos inhibidores tienen la capacidad de polarizar los macrófagos M2, afectan las hormonas producidas por los adipocitos y estimular la expresión de diversos factores asociados con las células  $\beta$ . Esto a su vez mejora la resistencia a la insulina y el funcionamiento de las células  $\beta$ . Asimismo, los inhibidores de SGLT2 garantizaron un mejor control de los niveles de glucosa en sangre, pérdida de peso, reduce significativa la presión arterial y menor incidencia de eventos cardiovasculares en comparación con los inhibidores de DPP-4.

**Tabla 1.** Efectos secundarios y complicaciones por fármaco de los inhibidores SGLT2

	<b>GENERO</b>	<b>DAPAGLIFOZINA</b>	<b>CANAGLIFOZINA</b>	<b>EMPAGLIFOZINA</b>
Complicaciones en general	Masculino: 3.5% <sup>[5]</sup> Femenino 53.1% <sup>[5]</sup>	13% <sup>[16]</sup>	3.2% <sup>[16]</sup>	6.4% <sup>[16]</sup>
Infecciones (genitales, ITU)	-	4.8 % <sup>[10]</sup> - 64% <sup>[31]</sup>	2.4 % <sup>[30]</sup> – 6.4% <sup>[34]</sup>	3.6 % <sup>[10]</sup> – 31.2% <sup>[31]</sup>
Cetoacidosis	-	8 % <sup>[30]</sup>	2.4 % <sup>[30]</sup>	-
Hipoglucemia	-	4.8 % <sup>[10]</sup>	2.4 % <sup>[30]</sup>	3,7 % <sup>[34]</sup>

[5] Chintan et al. (2020); [10] Maximiliano et al. (2021); [16] Unnikrishnan et al. (2018); [30] Katherine et al. (2019); [31] Minkyong et al. (2021); [34] Hannah et al. (2018)

Elaborado por: Wendy Calle

## 9. CONCLUSIONES

Mediante esta revisión bibliográfica, se puede concluir que, el uso de los inhibidores SGLT2 en pacientes con DM 2 tiene como efecto secundario más frecuente la presencia de infecciones genitourinarias, en algunos casos destacan la hipoglucemia y, en menor medida, con infecciones del tracto urinario, sin embargo, no se puede asociar directamente este acontecimiento con el uso medicamentos por lo que hace que sean necesario más estudios para determinar tal relación a través de estudios controlados, doble ciego o aleatorizados. Además de esto, los inhibidores del SGLT2 pueden predisponer a otra complicación que comprometa la vida de los pacientes: la cetoacidosis diabética. Es por esto que, antes de su administración se deben considerar ciertos factores que presente el paciente que puedan predisponer al desarrollo de infecciones micóticas, tales como: adultos mayores, sexo femenino, infecciones a repetición, higiene personal deficiente, mal control de la glucemia, entre otros. Finalmente, se pudo determinar que, el inhibidor SGLT2 que más se relaciona con la aparición de infecciones a nivel del tracto genital y urinario, es la dapaglifozina.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Chawla G, Chaudhary KK. A complete review of empagliflozin: Most specific and potent SGLT2 inhibitor used for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(3):2001-8.
2. Choi H, Nguyen LA, Wan J, Milani H, McGill K, Park J. Adverse Events of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Chronic Kidney Disease: A Retrospective Chart Review. *PermJ*. mayo de 2021;25:20.242.
3. Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. *Annual Review of Physiology*. 2021;83(1):503-28.
4. Fralick M, Schneeweiss S, Redelmeier DA, Razak F, Gomes T, Patorno E. Comparative effectiveness and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus metformin in patients with type 2 diabetes: An observational study using data from routine care. *Diabetes Obes Metab*. octubre de 2021;23(10):2320-8.
5. Dave CV, Schneeweiss S, Patorno E. Comparative risk of genital infections associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. febrero de 2019;21(2):434-8.
6. Rizzo MR, Di Meo I, Polito R, Auriemma MC, Gambardella A, di Mauro G, et al. Cognitive impairment and type 2 diabetes mellitus: Focus of SGLT2 inhibitors treatment. *Pharmacological Research*. 1 de febrero de 2022;176:106062.
7. Geerlings S, Fonseca V, Castro-Diaz D, List J, Parikh S. Genital and urinary tract infections in diabetes: Impact of pharmacologically-induced glucosuria. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 1 de marzo de 2014;103(3):373-81.
8. Hussain M, Atif M, Babar M, Akhtar L. Comparison Of Efficacy And Safety Profile Of Empagliflozin Versus Dapagliflozin As Add On Therapy In Type 2 Diabetic Patients. *J AyubMed Coll Abbottabad*. 2021;33(4):593-7.
9. Caro MKC, Cunanan EC, Kho SA. Incidence and factors associated with genitourinary infections among Type 2 diabetes patients on SGLT2 Inhibitors: A single retrospective cohort study. *Diabetes Epidemiology and Management*. 1 de julio de 2022;7:100082.

10. Hopf M, Kloos C, Wolf G, Müller UA, Müller N. Effectiveness and Safety of SGLT2 Inhibitors in Clinical Routine Treatment of Patients with Diabetes Mellitus Type 2. *J Clin Med*. 3 de febrero de 2021;10(4):571.
11. Palmer BF, Clegg DJ. Euglycemic Ketoacidosis as a Complication of SGLT2 Inhibitor Therapy. *Clin J Am Soc Nephrol*. agosto de 2021;16(8):1284-91.
12. Ferrannini G, Savarese G, Cosentino F. SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus. *HeartFailure Clinics*. 1 de octubre de 2022;18(4):551-9.
13. Nakhleh A, Zloczower M, Gabay L, Shehadeh N. Effects of sodium glucose co-transporter 2inhibitors on genital infections in female patients with type 2 diabetes mellitus- Real world data analysis. *J Diabetes Complications*. julio de 2020;34(7):107587.
14. Yang Y, Zhao C, Ye Y, Yu M, Qu X. Prospect of Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors Combined With Insulin for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*.2020;11:190.
15. Bazoukis G, Papadatos SS, Thomopoulos C, Tse G, Cheilidis S, Tsioufis K, et al. Impact ofSGLT2 inhibitors on major clinical events and safety outcomes in heart failure patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Geriatr Cardiol*. 28 de octubre de 2021;18(10):783-95.
16. Unnikrishnan AG, Kalra S, Purandare V, Vasnawala H. Genital Infections with Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: Occurrence and Management in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22(6):837-42.
17. Avogaro A, Delgado E, Lingvay I. When metformin is not enough: Pros and cons of SGLT2and DPP-4 inhibitors as a second line therapy. *Diabetes Metab Res Rev*. mayo de 2018;34(4):e2981.
18. Lu H, Meyer P, Hullin R. Use of SGLT2 inhibitors in cardiovascular diseases: why, when and how? *Swiss Med Wkly*. 24 de agosto de 2020;150:w20341.
19. Gadzhanova S, Pratt N, Roughead E. Use of SGLT2 inhibitors for diabetes and risk of infection: Analysis using general practice records from the NPS MedicineWise

MedicineInsight program. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 1 de agosto de 2017;130:180-5.

20. Li C, Luo J, Jiang M, Wang K. The Efficacy and Safety of the Combination Therapy With GLP-1 Receptor Agonists and SGLT-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13:838277.
21. Müller-Wieland D, Kellerer M, Cypryk K, Skripova D, Rohwedder K, Johnsson E, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin or dapagliflozin plus saxagliptin versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. noviembre de 2018;20(11):2598-607.
22. Augusto GA, Cassola N, Dualib PM, Saconato H, Melnik T. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus in adults: An overview of 46 systematic reviews. *Diabetes Obes Metab*. octubre de 2021;23(10):2289-302.
23. Simes BC, MacGregor GG. Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Clinician's Guide. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:2125-36.
24. Pollack R, Cahn A. SGLT2 Inhibitors and Safety in Older Patients. *Heart Failure Clinics*. 1 de octubre de 2022;18(4):635-43.
25. Opingari E, Partridge ACR, Verma S, Bajaj HS. SGLT2 inhibitors: practical considerations and recommendations for cardiologists. *Curr Opin Cardiol*. noviembre de 2018;33(6):676- 82.
26. González V. Gliflozinas: más que antidiabéticos orales. Una breve revisión de la literatura. *Revista Uruguaya de Cardiología* [Internet]. agosto de 2021 [citado 14 de julio de 2023];36(2). Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1688-04202021000201401&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1688-04202021000201401&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
27. Rådholm K, Wu JH, Wong MG, Foote C, Fulcher G, Mahaffey KW, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular disease, death and safety outcomes in type 2 diabetes - A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. junio de 2018;140:118-28.

28. Tran BA, Updike WH, Bullers K, Serag-Bolos E. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Use Associated With Fournier's Gangrene: A Review of Case Reports and Spontaneous Post-Marketing Cases. *Clin Diabetes*. enero de 2022;40(1):78-86.
29. Gonzalez DE, Foresto RD, Ribeiro AB. SGLT-2 inhibitors in diabetes: a focus on renoprotection. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 13 de enero de 2020;66Suppl 1(Suppl 1):s17- 24.
30. Tsai WC, Hsu SP, Chiu YL, Yang JY, Pai MF, Ko MJ, et al. Cardiovascular and renal efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients without diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMJ Open*. 14 de octubre de 2022;12(10):e060655.
31. Kang M, Heo KN, Ah YM, Yang BR, Lee JY. Age- and sex-specific risk of urogenital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A population-based self-controlled case-series study. *Maturitas*. 1 de agosto de 2021;150:30-6.
32. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group, SGLT2 inhibitor Meta- Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet*. 19 de noviembre de 2022;400(10365):1788-801.
33. Yang H, Choi E, Park E, Na E, Chung SY, Kim B, et al. Risk of genital and urinary tract infections associated with SGLT-2 inhibitors as an add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: A retrospective cohort study in Korea. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2022;10(1):e00910.
34. Mohammad H, Borja-Hart N. Pharmacovigilance of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors for Genital Fungal Infections and Urinary Tract Infections: A Review of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database. *J Pharm Technol*. agosto de 2018;34(4):144-8.
35. Zhang L, Zhang M, Lv Q, Tong N. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and moderate renal function impairment: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. junio de 2018;140:295-303.

## **11. GLOSARIO**

**SGLT2:** cotransportadores de sodio-glucosa-2.

**ITU:** infección del tracto urinario.**DM2:** diabetes mellitus tipo 2.

**SGLT-1:** cotransportador de sodio-glucosa-1.

**TFG:** tasa de filtrado glomerular.

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL  
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

**Wendy Guadalupe Calle Reinoso** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0302949227. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación **“Inhibidores de los cotransportadores de sodio-glucosa tipo 2 y su asociación con infecciones del tracto genitourinario en pacientes diabéticos 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 este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 26 de junio del 2024



F: .....

**Wendy Guadalupe Calle Reinoso**  
C.I. 0302949227