



Universidad de Costa Rica
Sistema de Estudios de Posgrado
Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del Comité de la Especialidad en Geriatria y Gerontología para optar por el grado y título de Especialista en Geriatria y Gerontología

Tema: Revisión sistemática del impacto de los inhibidores de SGLT2 en el envejecimiento cardiovascular y sobre la mortalidad cardiovascular: mecanismos y beneficios terapéuticos.

Sustentante:

Daniela García Chaves

Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología, Dr. Raúl Blanco Cervantes
San José, Costa Rica

Noviembre, 2024

Dedicatoria

A mis padres.

Mi mamá, mi ángel que me cuida desde el cielo.

Mi papá, que me acompaña día a día.

Agradecimientos

A mi familia y amigos; a mis abuelos, quienes han sido mi gran inspiración. Mis tías, tíos y primos, que a pesar de las circunstancias han sido el hombro en los momentos difíciles.

A mi mamá que me llena de paz y seguridad en los momentos más necesarios, la que siempre creyó de lo que soy capaz.

Karina, Amaya, Natalia y Hazel; porque hay pocos amores tan grandes como el de una verdadera amistad.

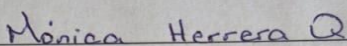
A Karol, por todo lo que me ha enseñado y compartido.

A mis profesores y futuros colegas por toda la sabiduría y el entendimiento depositado en mí. En especial a las doctoras Mónica Herrera y Victoria Arguedas por su apoyo e inagotable paciencia.

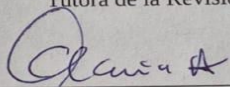
Carta de Aprobación del Comité Asesor

Carta de Aprobación del Comité Asesor

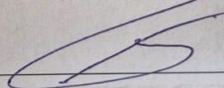
Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Geriátría y Gerontología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en el Programa de Posgrado de Geriátría y Gerontología



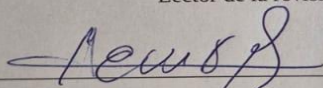
Dra. Mónica Herrera Quesada
Especialista en Geriátría y Gerontología
Tutora de la Revisión



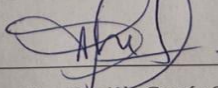
Dra. María Victoria Arguedas Astúa
Especialista en Geriátría y Gerontología
Lector de la revisión



Dr. Fabián Madrigal Leer
Especialista en Geriátría y Gerontología
Lector de la revisión



Dr. Daniel Valerio Aguilar
Especialista en Geriátría y Gerontología
Director del Programa de Posgrado en Geriátría y Gerontología



Dra. Daniela García Chaves
Licenciada en Medicina Y cirugía
Sustentante

Carta de Certificación de Revisión Filológica

San José, 23 de noviembre, 2024

Comité de la Especialidad en Geriátría y Gerontología

Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

Sistema de Estudios de Posgrado

Universidad de Costa Rica

Leí y corregí el Trabajo Final de Graduación: "Revisión sistemática del impacto de los inhibidores de SGLT2 en el envejecimiento cardiovascular y sobre la mortalidad cardiovascular: mecanismos y beneficios terapéuticos", elaborado por la estudiante Dra. Daniela García Chaves, carné B99352, para optar por el grado académico de Especialista en Geriátría y Gerontología.

Corregí el trabajo en aspectos como: construcción de párrafos, vicios del lenguaje que se trasladan a lo escrito, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico, y desde ese punto de vista considero que está listo para ser presentado como Trabajo Final de Graduación, por cuanto cumple con los requisitos establecidos por la Universidad de Costa Rica.



M. Sc. Edgar Rojas González

Carné 2448

Teléfono 88822158

Correo: edgarrojasg27@gmail.com

Índice de Contenido

Dedicatoria	2
Agradecimientos.....	3
Abreviaturas	11
Introducción.....	13
Objetivos:.....	14
Justificación	15
Metodología	16
Mecanismos del Envejecimiento.....	17
Mecanismos Moleculares	19
Inestabilidad genómica.....	19
Disfunción de telómeros	21
Alteraciones epigenéticas	22
Pérdida de proteostasis	24
Compromiso de la autofagia	25
Disfunción mitocondrial.....	26
Mecanismos celulares	28
Senescencia celular	28
Agotamiento de células madre	29
Alteración en la comunicación intercelular	29
Mecanismos Sistemáticos del Envejecimiento	30
Desregulación de la detección de nutrientes	30
Inflamación crónica.....	32
Disbiosis.....	32
Mecanismos patogénicos y reguladores de las enfermedades relacionadas con el envejecimiento	34
Diabetes Mellitus Tipo 2	34
Insuficiencia Cardíaca	37
Aterosclerosis	40

Nefropatía.....	42
Intervenciones en enfermedades relacionadas con el envejecimiento.....	45
Intervenciones en Diabetes Mellitus tipo 2	45
Intervenciones no farmacológicas	46
Intervenciones farmacológicas.....	47
Mecanismos de acción de los iSGLT2.....	49
Mecanismos Metabólicos	49
Control glucémico y producción energética	49
Homeostasis del Sodio y Calcio.....	50
Efecto sobre estrés oxidativo.....	51
Control de niveles de ácido úrico.....	52
Control de dislipidemia	53
Control de peso	53
Mecanismos de protección hemodinámica	54
Regulación sobre el filtrado glomerular	55
Efecto sobre la presión arterial	56
Elevación del hematocrito.....	57
Mecanismos anti apoptóticos y anti fibrosis	59
Efecto sobre óxido nítrico.....	59
Efectos sobre hemostasis metabólica (disfunción endotelial)	59
Efecto sobre rigidez arterial	61
Efectos en Autofagia y Estrés.....	63
Evidencia clínica y preclínica	64
Diabetes Mellitus.....	65
Insuficiencia Cardíaca	66
Nefropatía.....	74
Enfoque en Adultos Mayores	81
Fragilidad	84
Seguridad.....	86

Infecciones Urogenitales.....	86
Grangrena de Fournier	87
Hipoglicemia	87
Depleción de volumen	87
Lesión renal.....	88
Fracturas Óseas	89
Amputación	89
Conclusiones	94
Referencias Bibliográficas	95

Índice de Tablas

Tabla 1. Resultados cardiovasculares de ensayos en falla cardíaca para uso de iSGLT.	74
Tabla 2. Indicaciones aprobadas por la FDA para el uso de los agentes inhibidores del cotransportador de SGLT2.....	78
Tabla 3. Resultados renales de ensayos con uso de iSGLT2.	80
Tabla 4. Recomendaciones sobre uso de los inhibidores del cotransportador de SGLT2. .	92

Índice de imágenes

Figura 1. Línea del tiempo sobre la evolución de la evidencia de los iSGLT2.	65
---	----

Abreviaturas

- ACC: Colegio Americano de Cardiología
- ADA: Asociación Americana de Diabetes
- ADNm: ADN mitocondrial
- ADNn: ADN nuclear
- AGE: productos de glicación no enzimáticos
- AMP: adenosina monofosfato
- AMPK: proteína cinasa activada por adenosina monofosfato
- ATP: adenosín trifosfato
- CAD: cetoacidosis diabética
- CAMKII: proteína cinasa II dependiente de calcio/calmodulina
- EB: edad biológica
- EC: edad cronológica
- EMA: European Medicines Agency
- eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial
- ERC: enfermedad renal crónica
- ESC: Sociedad Europea de Cardiología
- EVA: envejecimiento vascular temprano
- FCFEp: falla cardíaca con fracción de eyección preservada
- FCFEr: falla cardíaca con fracción de eyección reducida
- FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.
- Glut9: transportador de glucosa 9
- HbA1c: hemoglobina glicosilada
- HIF: factores inducibles por hipoxia
- HHF: hospitalización por insuficiencia cardíaca
- iNOS: óxido nítrico sintasa inducible
- IGF: factor de crecimiento similar a la insulina
- IL: interleucina
- IMC: índice de masa corporal
- iSGLT: inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2
- KDM: Método Klemra y Doubal
- MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores
- MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos 1
- mTOR: mammalian target of rapamycin
- NAD: nicotinamida adenina dinucleótido
- NNT: número necesario de tratar
- NYHA: New York Heart Association

- ONs: óxido nítrico sintasa
- P13-AKT: fosfatidilinositol-3-cinasa
- PAS: presión arterial sistólica
- ROS: especies reactivas de oxígeno
- RNS: especies reactivas de nitrógeno
- RSS: especies reactivas de azufre
- RTG: retroalimentación tubuloglomerular
- SIRT1: sirtuina 1
- SIRT3: sirtuina 3
- SIRT6: sirtuina 6
- TGF β : factor de crecimiento transformante β
- TNF α : factor de necrosis tumoral α
- URAT1: transportador de urato 1
- VSMC: células musculares lisas vasculares

Introducción

El envejecimiento cardiovascular es un proceso multifactorial que contribuye significativamente a la morbilidad y mortalidad en poblaciones mayores. Con el incremento en la esperanza de vida a nivel mundial, las enfermedades cardiovasculares relacionadas con la edad se han convertido en uno de los desafíos más importantes de salud pública. El aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular con la edad resalta la importancia de desarrollar intervenciones terapéuticas que no solo aborden factores de riesgo convencionales, sino que también actúen directamente sobre los mecanismos biológicos que subyacen al envejecimiento cardiovascular.

En este contexto, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, originalmente diseñados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, han mostrado beneficios cardiovasculares inesperados y significativos. Diversos estudios clínicos han evidenciado que estos fármacos no solo mejoran el control glucémico, sino que también poseen efectos cardioprotectores y reno protectores. Sin embargo, aún existen interrogantes sobre los mecanismos precisos mediante los cuales los inhibidores de SGLT2 ejercen sus efectos beneficiosos, especialmente en el contexto de envejecimiento y salud cardiovascular en adultos mayores.

Este estudio realiza una revisión sistemática enfocada en evaluar el impacto de los inhibidores de SGLT2 sobre el envejecimiento y la mortalidad cardiovasculares y global, con un enfoque detallado en los mecanismos moleculares implicados. Se busca proporcionar una visión completa sobre el potencial de los inhibidores de SGLT2 como una estrategia terapéutica que trasciende su uso en el control de la diabetes, apuntando a la posibilidad de mitigar los efectos adversos del envejecimiento en el sistema cardiovascular y mejorar la salud y calidad de vida en la población envejecida.

Objetivos:

General:

- Investigar el impacto de los inhibidores de SGLT2 sobre el envejecimiento cardiovascular, evaluando sus mecanismos moleculares y clínicos, con el fin de determinar su potencial como estrategia terapéutica para mejorar la salud cardiovascular en poblaciones envejecidas.

Específicos:

- Identificar las principales alteraciones estructurales y funcionales del sistema cardiovascular en el envejecimiento.
- Evaluar la eficacia de los inhibidores de SGLT2 en la modulación de factores de riesgo cardiovascular en pacientes mayores.
- Investigar los mecanismos moleculares subyacentes a la acción de los inhibidores de SGLT2 en el envejecimiento cardiovascular.
- Determinar el potencial de los inhibidores de SGLT2 como intervención terapéutica para prevenir o mitigar el envejecimiento cardiovascular.

Justificación

El envejecimiento cardiovascular es un proceso complejo y multifactorial que contribuye significativamente a la morbilidad y mortalidad en las poblaciones envejecidas. Con el aumento en la esperanza de vida global, las enfermedades cardiovasculares relacionadas con la edad se han convertido en un desafío principal para la salud pública. Es imperativo desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que no solo aborden los factores de riesgo tradicionales, sino que también interfieran directamente con los mecanismos biológicos subyacentes al envejecimiento cardiovascular.

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), inicialmente diseñados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, han mostrado beneficios cardiovasculares inesperados en diversos estudios clínicos. Sin embargo, los mecanismos a través de los cuales estos fármacos ejercen sus efectos cardioprotectores, particularmente en el contexto del envejecimiento, no están completamente elucidados.

Explorar cómo los inhibidores de SGLT2 modulan procesos clave del envejecimiento cardiovascular, es crucial para entender su potencial terapéutico más allá del control glucémico. Por lo tanto, esta revisión no solo es relevante para la comprensión de los efectos de los inhibidores de SGLT2, sino que también puede tener un impacto en la práctica clínica dirigida a mejorar la salud cardiovascular en la población anciana.

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva sobre el impacto de los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa (iSGLT2) en el envejecimiento y su efecto sobre el riesgo cardiovascular, abarcando tanto los aspectos moleculares como clínicos. Para ello, se consultaron las principales bases de datos electrónicas internacionales reconocidas y se seleccionaron los artículos más recientes, así como actualizaciones de guías clínicas emitidas por organizaciones de relevancia en el tema.

Se incluyeron estudios publicados a partir de 2015, permitiendo así la incorporación de los primeros ensayos clínicos realizados con iSGLT2 y los avances en el estudio de los pilares del envejecimiento.

Las palabras clave utilizadas en la búsqueda fueron: "inhibidores cotransportador sodio-glucosa", "envejecimiento cardiovascular", "mortalidad cardiovascular", "pilares del envejecimiento" y "iSGLT2 y nefro protección".

Mecanismos del Envejecimiento

El envejecimiento es un proceso biológico ubicuo que provoca un declive progresivo e irreversible de la función física mediante diferentes sistemas inducido por la acumulación de daño en respuesta a estresores. La investigación sobre este proceso explora la disminución de la función de los organismos, donde cada “marca” que provoque el envejecimiento debe cumplir con tres criterios: manifestarse de manera dependiente del tiempo, que sea posible de acelerar al intensificar esa marca o de frenar, detener o revertir mediante intervenciones dirigidas a esa marca. (1,2)

El concepto de edad biológica (EB) ha surgido como una medida más precisa del declive celular y el deterioro fisiológico de los órganos en el cuerpo humano, y se ha correlacionado mejor con la mortalidad y morbilidad de un individuo que la edad cronológica (EC). Por esta razón, la EB tiene el potencial de ser utilizada en la clínica como una medida única del riesgo de una persona a desarrollar enfermedades relacionadas con el envejecimiento y mortalidad. Por ejemplo, se ha encontrado que los cálculos de la edad biológica basados en sistemas orgánicos específicos tienen una mayor correlación con la gravedad de la enfermedad que los biomarcadores individuales que se usan comúnmente en la clínica. Se han desarrollado muchos métodos para calcular la EB, incluidos el uso de la longitud de los telómeros y los biomarcadores clínicos. Aunque el uso de biomarcadores clínicos permite una mayor eficiencia en términos de costo y tiempo, la metilación del ADN (ADNm) se considera el biomarcador mejor validado de la EB. (1, 3)

Se comprueba una aceleración del envejecimiento en la diabetes mellitus, indicada como una EB mayor que la EC, al usar biomarcadores clínicos, así como diferentes algoritmos para estimar la EB: como el método de Klemmer y Doubal 1 (KDM), el de regresión lineal múltiple y la edad fenotípica. Usando KDM, a nivel poblacional, la EB de individuos con prediabetes era 3 años mayor que la EC, y 12 años mayor que la EC en aquellos con diabetes tipo 2 (DM2) en controles emparejados por edad y sexo biológico. Además, se encontró que los dos determinantes más importantes de la EB son la hemoglobina A1c (HbA1c) y la presión arterial sistólica (PAS). (3)

Sin embargo, aunque se demostró un aumento en la EB en aquellos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), a nivel poblacional, hubo una variación individual en la EB, lo que sugiere que tener DM2 no influye directamente en una EB aumentada. Por lo que, existen diferentes factores que pueden causar un decline individual provocando la heterogeneidad de la EB en DM2, como lo son: envejecimiento diferencial de los tejidos relevantes para la homeostasis de la glucosa; variables específicas, dependientes o independientes de la enfermedad, que contribuyen al envejecimiento acelerado en DM2; e, intervenciones farmacológicas dirigidas a variables específicas relevantes en la determinación de la EB en DM2.

Incluso, investigaciones han documentado que el aumento en la EB puede reducirse mediante el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia, la presión arterial o la

hiperlipidemia, lo que sugiere que la EB es modificable y, a su vez, es un índice integrado novedoso para evaluar el control y pronóstico la diabetes mellitus tipo 2. (3)

La expectativa de vida humana en países desarrollados ha aumentado de forma exponencial en las últimas décadas y, de la mano, la prevalencia de DM2 crece a una tasa alarmante a nivel mundial. Por tanto, más que solo el aumento en la esperanza de vida, una de las mayores preocupaciones actuales es la reducción del riesgo de las denominadas enfermedades relacionadas con el estilo de vida. La meta para la mayoría de las personas se dirige a mantener una óptima calidad de vida en el intento de retrasar la fragilidad derivada de enfermedades relacionadas con el envejecimiento, aunque estas no sean mortales. Sin embargo, por varias décadas se ha sugerido que hay un vínculo importante entre el envejecimiento y muchos trastornos crónicos en los seres humanos, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, enfermedades cardiovasculares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, osteoporosis, la diabetes, entre otros. Es por esto, que no es infrecuente la presencia de múltiples comorbilidades conforme se aumenta en edad, especialmente después de los 60 años. Siendo la edad uno de los principales factores de riesgo para la mayoría de las enfermedades crónicas (3,5,4)

Uno de los principales factores asociados al envejecimiento es la inflamación crónica de bajo grado, que se describe como un proceso progresivo y sistémico de un estado proinflamatorio estéril que ocurre durante el envejecimiento y que puede atribuirse a una variedad de posibles causas. Se considera que este es un gran contribuyente a la aparición de casi todas las enfermedades relacionadas con la edad. (1, 6)

Tomando en cuenta que, de forma concomitante con la DM2, la mayoría de los adultos mayores también tienen otras comorbilidades como hipertensión arterial, dislipidemia, sobrepeso/obesidad, aterosclerosis clínica o subclínica, y falla cardíaca o hepática que podrían elevar sustancialmente el riesgo de eventos cardiovasculares y renales, y que deben ser monitorizados en conjunto con el control glicémico; se puede deducir que es probable que los mecanismos biológicos del envejecimiento subyacen a las enfermedades relacionadas con la edad, de ahí la importancia de conocer el proceso de envejecimiento desde el nivel molecular el cual está dirigido por un número complejo de vías que comprometen los diferentes órganos y sistemas. (1,4)

Ha crecido el conocimiento sobre los posibles mecanismos que intervienen en el proceso de envejecimiento desde el nivel molecular al sistémico encontrando estas "*marcas*" o "*pilares*" causados por este proceso. Cada uno de estos pilares del envejecimiento está profundamente interconectado con los demás, de modo que modificar uno de ellos afecta inevitablemente a los otros, por lo que cada uno debe considerarse un punto de entrada tanto para el estudio del envejecimiento como para el desarrollo de intervenciones dirigidas a controlar el proceso de envejecimiento y/o la aparición de enfermedades asociadas. (4, 5,7,8)

Entre estos pilares se han identificado los primarios o moleculares que reflejan daños acumulativos; los antagonicos o celulares que reflejan las respuestas a estos daños y, por

último, los pilares integrados o mecanismos sistémicos que surgen cuando los daños acumulados no se compensan y desencadenan respuestas de un orden mayor. (1,8)

El proceso de envejecimiento estaba inicialmente conformado por nueve características comunes principales, que posteriormente, con el reconocimiento de diferentes mecanismos que intervienen en este permiten ampliar y agregar tres pilares. Estos se subclasifican en tres niveles diferentes: el nivel molecular (inestabilidad genómica, acortamiento de los telómeros, alteración epigenética, pérdida de proteostasis, compromiso de la autofagia y disfunción mitocondrial), nivel celular (senescencia celular, agotamiento de las células madre y alteración de la comunicación intercelular) y nivel sistémico (detección desregulada de nutrientes, disbiosis e inflamación crónica). (1)

Mecanismos Moleculares

Inestabilidad genómica

Es una causa importante de senescencia celular en muchas especies. Conlleva a la desregulación de la expresión genómica y consecuentemente a deterioro del envejecimiento fisiológico celular, cese del crecimiento celular y, finalmente, la muerte celular. (1)

Esta inestabilidad genómica es dada por la acumulación de daño en el ADN nuclear. Los diversos tipos de lesiones genéticas incluyen mutaciones puntuales, deleciones, translocaciones, acortamiento de telómeros, reordenamientos cromosómicos, defectos de arquitectura nuclear, entre otros. Esto se contrarresta por medio de una red compleja de mecanismos de reparación y mantenimiento del ADN cuyo fin es mantener la estabilidad cromosómica. Sin embargo, con la edad, la eficiencia de estos sistemas de reparación disminuye, lo que activa las respuestas de daño en el ADN y las vías de control del ciclo celular, bloqueándolo y así evitar la transmisión de información genética dañada a las células hijas y de forma concomitante prevenir la acumulación de daño genómico. Además, la pérdida de integridad de la membrana o lámina nuclear que se da en células senescentes permite la entrada de fragmentos de cromatina en el citoplasma, activando vías que median el daño inflamatorio en los tejidos. (1,8)

En este sentido, llama la atención, por su relación con los síndromes de envejecimiento acelerado como el de Hutchinson-Gilford, y el Néstor-Guillermo, una posible estrategia sobre los defectos en la lámina nuclear. Estudios con modelos animales y celulares han facilitado la identificación de los mecanismos de respuesta y las vías de estrés provocados por las alteraciones de la lámina nuclear, tanto en el envejecimiento normal como en la progeria. Entre estas vías se incluyen la activación de la proteína supresora de tumores p53, la desregulación del eje somato-trófico y el agotamiento de las células madre adultas. La implicación causal de las anomalías en la lámina nuclear en el envejecimiento prematuro ha sido corroborada por la observación de que la reducción de los niveles de prelamina A o

progerina retrasa la aparición de características progeroides y extiende la vida útil en modelos murinos. Esto se ha logrado mediante diversas estrategias, como la inyección sistémica de oligonucleótidos anti sentido, inhibidores de la farnesiltransferasa, la combinación de estatinas y amino-bisfosfonatos, la restauración del eje somato-trófico, o la inhibición de la señalización de NF-kB. Algunas de estas intervenciones ya han sido aprobadas para su uso en pacientes con progeria. Incluso, recientemente se han desarrollado estrategias de edición genética para corregir estas mutaciones que, se espera, puedan implementarse en el tratamiento de estos síndromes. Sin embargo, hasta la fecha no hay evidencia de que la reducción de los niveles de progerina pueda retrasar el envejecimiento normal. (8)

Una enzima clave en la eficiencia de los mecanismos de reparación del ADN es la Sirtuina-6 (SIRT6), que en ratones reduce la inestabilidad genómica, mejora la reparación de rupturas de hebras y prolonga la vida, aunque también se ha propuesto que estos efectos están relacionados con la mejora del metabolismo de la glucosa y la restauración de la homeostasis energética. (8)

Análisis comparativos del paisaje mutacional entre especies de mamíferos han demostrado que la tasa de mutación somática específica de cada especie está inversamente correlacionada con la longevidad. No hay una evidencia completamente clara de que la tasa normal de fijación de mutaciones sea la causa directa del envejecimiento, pero numerosos estudios muestran que las deficiencias en la reparación del ADN pueden provocar envejecimiento acelerado. Esto correlaciona con aseveraciones sobre que los centenarios tienen menos mutaciones somáticas y germinales, lo que sugiere mecanismos de reparación del ADN más eficientes. (1, 8)

Por otro lado, el ADNm es más vulnerable a mutaciones que el ADN nuclear (ADNn) debido a su falta de protección por histonas, su alto índice replicativo, su microentorno oxidativo y un sistema de reparación ineficaz. La producción de energía en las mitocondrias puede causar estrés oxidativo, lo que aumenta las mutaciones en el ADNm. El ANDm mutado y liberado puede encontrarse en fluidos extracelulares, actuando como señal de comunicación mitocondrial y está asociado con trastornos neurológicos y la inflamación sistémica. La evidencia preliminar que sugiere que las mutaciones del ANDm podrían estar directamente involucradas en el envejecimiento y las patologías relacionadas proviene de trastornos humanos causados por daño este mismo ADNm. Además, estudios en ratones con envejecimiento acelerado y vida reducida asociada a deleciones en el ANDm refuerzan esta hipótesis. (1,8)

Estos hallazgos sugieren que las intervenciones destinadas a reducir la carga mutacional del ADNn o a mejorar o redirigir sus mecanismos de reparación podrían retrasar el envejecimiento y la aparición de enfermedades asociadas a la edad, aunque se necesita más evidencia de causalidad directa en este sentido. (8)

Disfunción de telómeros

Un telómero es una proteína estructural nuclear formada por ADN telomérico y proteínas de unión que se localizan al final de cada uno de los brazos de los cromosomas y están diseñados para mantener la estabilidad genómica. (1)

Los telómeros se asocian con senescencia replicativa, donde tras cada ronda de división celular sufren un acortamiento que puede llegar a ser significativo llevando a la incapacidad de las células para seguir dividiéndose, por lo tanto, sin capacidad de reponerse. Cuando este acortamiento de los telómeros alcanza una reducción crítica (conocida como límite de Hayflick), la disfunción telomérica causa daño al ADN; las proteínas no pueden continuar asociándose con las secuencias de telómeros ni interactuar con estas en los extremos cromosómicos de recubrimiento, causando que la célula entre en senescencia o apoptosis. Por lo que el factor limitante para la función de los telómeros parece ser su longitud, que induce un arresto del ciclo celular y la expresión de factores proinflamatorios llevando a un envejecimiento orgánico. (1,8,9)

Existen casos en los que el acortamiento de los telómeros y su senescencia replicativa atenúa la carcinogénesis de las células malignas. Por esta razón, a diferencia de la inestabilidad genómica, que promueve la oncogénesis, el acortamiento de los telómeros puede antagonizar la malignidad. Por lo que se considera al acortamiento de los telómeros como una marca distintiva del envejecimiento independientemente de la inestabilidad genómica. A su vez, su deficiencia en humanos se asocia con el desarrollo prematuro de enfermedades como la fibrosis pulmonar y la anemia aplásica que afectan la capacidad regenerativa de los tejidos implicados. (8)

La longitud de los telómeros está controlada por la actividad de la enzima intracelular telomerasa que puede promover el alargamiento de estos telómeros añadiendo secuencias repetitivas de ADN en sus extremos, utilizando una plantilla interna de ARN como referencia. De esta forma, compensa el acortamiento natural que ocurre en cada ciclo de replicación, manteniendo la estabilidad genética y prolongando la vida útil de las células. (1,9)

La actividad de la telomerasa es mayor en tejidos embrionarios humanos y disminuye conforme se avanza en edad, protegiendo ciertas células que tienen divisiones frecuentes. Sin embargo, la mayoría de las células somáticas de mamíferos no expresan telomerasa, lo que genera una erosión progresiva de los telómeros. (1)

Se ha documentado que la actividad de la telomerasa se reactiva en células adultas normales en momentos críticos del envejecimiento para mitigar los efectos del envejecimiento permitiendo a las células morir gradualmente. En modelos animales la sobreexpresión de ARNm de telomerasa reduce los marcadores de inflamación y el ADN dañado en células endoteliales de varios órganos prolongando su supervivencia. Sin embargo, la sobreexpresión de la telomerasa ocurre en alrededor del 90% de los cánceres por lo que se debe ser precavido con las terapias anti-envejecimiento que intervienen en esta hipótesis. (1)

La longitud de los telómeros es inversamente proporcional a la edad, pero esta es muy variable en individuos de la misma o similar edad. Incluso, aunque el envejecimiento celular predice la aparición de patologías, una vez que se tiene la enfermedad la situación es más compleja, ya que tanto los procesos de la enfermedad como los aspectos del tratamiento pueden afectar la estabilidad y la reparación de los telómeros, y, por lo tanto, la tasa de desgaste con el tiempo. Por esto, la tasa de erosión telomérica está influenciada tanto por la edad como por otros factores como las variantes genéticas, el estilo de vida, los factores sociales y es dependiente de la actividad proliferativa de las células afectadas, con una posible predicción de la esperanza de vida en una amplia variedad de especies. (1,8,9)

Alteraciones epigenéticas

Este pilar hace referencia a los cambios en el fenotipo o la expresión génica causados por mecanismos distintos a los cambios en la secuencia del ADN. Estos cambios regulatorios, a menudo reversibles, afectan la expresión génica y otros procesos celulares, lo que contribuye al desarrollo y la progresión de diversas patologías humanas relacionadas con la edad como el cáncer, la neurodegeneración, el síndrome metabólico y enfermedades óseas, entre otros. (1)

Un amplio conjunto de sistemas enzimáticos participa en la generación y el mantenimiento de los patrones epigenéticos. Estas enzimas incluyen las metiltransferasas de ADN, acetilasas y deacetilasas de histonas, metilasas, des metilasas, y complejos proteicos involucrados en la remodelación de la cromatina y en la síntesis y maduración del ARN. A continuación, se explicarán los principales mecanismos por los cuales se logran estas modificaciones. (8)

Metilación del ADN: regula la expresión génica al reclutar proteínas involucradas en la represión génica o al inhibir la unión de factores de transcripción al ADN. Estudios iniciales describieron una hipo metilación global asociada con la edad, pero análisis más detallados han revelado que ciertos loci, incluidos los de genes supresores de tumores y genes diana, muestran hipermetilación. Sin embargo, en general, está bien establecido que la metilación del ADN cambia o disminuye con la edad en un proceso denominado "deriva epigenética". (1,2,8)

En 2013, Steve Horvath señaló la correlación entre la metilación y la edad, y describió un "reloj epigenético", que mide nuestra edad biológica y predice nuestra esperanza de vida. Ante esto, un número creciente de estudios ha confirmado que los cambios relacionados con el envejecimiento pueden determinarse basados en el estado de metilación del ADN en sitios específicos para predecir la edad biológica, el riesgo de mortalidad y evaluar intervenciones que podrían extender la esperanza de vida. (1,8)

Modificación de histonas: La pérdida global de histonas y las alteraciones específicas en sus modificaciones postraduccionales provocan cambios en la expresión génica, afectando la homeostasis celular y contribuyendo al declive metabólico. Estos procesos están estrechamente relacionados con el envejecimiento. (8)

Existen múltiples formas de modificación de las histonas, las más características asociadas con la senescencia son la acetilación y la metilación. Se ha confirmado que la metilación de histonas se altera durante el envejecimiento, como por ejemplo en modelos de enfermedades de envejecimiento prematuro como el síndrome de Werner o de Hutchinson-Gilford donde se presenta la pérdida de heterocromatina y metilación de histonas. También, las desmetilasas de histonas modulan la longevidad al dirigirse a componentes clave de longevidad, como la vía de señalización de insulina/factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1). (1,8)

Las histona-acetiltransferasas o deacetilasas catalizan las reacciones de acetilación o desacetilación de histonas. Las acetiltransferasas de histonas son usualmente activadoras transcripcionales, mientras que las desacetilasas de histonas ejercen funciones de represión transcripcional; ambas juegan roles clave en la longevidad al intervenir en la modificación de histonas y su vínculo con el envejecimiento. Otras enzimas modificadoras de histonas, como los miembros de la familia SIRT de desacetilasas de proteínas también contribuyen al envejecimiento saludable. La sobreexpresión transgénica de sirtuina 1 (SIRT1) en ratones mejora la estabilidad genómica y la eficiencia metabólica durante el envejecimiento, aunque sin aumentar la longevidad. Por otro lado, la sobreexpresión de sirtuina 3 (SIRT3) mitocondrial puede mediar los beneficios de la restricción dietética sobre la longevidad. La deficiencia de SIRT7 induce inestabilidad genómica global, disfunción metabólica y envejecimiento prematuro. Estos hallazgos sugieren que una disminución en la actividad deacetilasa provocaría una relajación de la cromatina, lo que aumentaría la exposición a agentes dañinos para el ADN y la inestabilidad genómica. (1,8)

Los inhibidores de las acetiltransferasas de histonas también mejoran el fenotipo de envejecimiento prematuro y prolongan la vida en ratones progeroides, mientras que los activadores de deacetilasas de histonas promueven la longevidad al aumentar la actividad de SIRT1. Estos hallazgos sugieren que las modificaciones de histonas deben ser exploradas más a fondo como parte de estrategias terapéuticas contra el deterioro cognitivo asociado con la edad. Sin embargo, aún no está claro si estas intervenciones influyen en el envejecimiento y la longevidad exclusivamente a través de mecanismos epigenéticos, mediante la reparación del ADN y la estabilidad del genoma, o a través de alteraciones transcripcionales que afectan el metabolismo o las vías de señalización. (8)

Remodelación de cromatina: Los estudios epigenéticos han confirmado la pérdida generalizada de histonas y la remodelación local y global de la cromatina con la edad. Los remodeladores de cromatina alteran la estructura de esta misma, así como la posición de los

nucleosomas mediante una enzima dependiente de ATP similar a la helicasa, lo que permite que las proteínas reguladoras contacten el ADN. (1,8)

Bajo estrés mitocondrial inducido por la senescencia se desarrolla una reducción en la producción de acetil CoA que induce la acumulación nuclear de la histona deacetilasa que, a su vez, reduce la acetilación de histonas y la reorganización de la cromatina. Por el contrario, la adición de nutrientes que promueven la producción de acetil-CoA retrasa este proceso incluso después de ocurrir un estrés mitocondrial. (1)

También contribuyen al envejecimiento la accesibilidad de la cromatina elevada, las anormalidades estructurales y numéricas (aneuploidía y la hetero ploidía). (1)

Alteraciones transcripcionales: Los ARN monocatenarios funcionan como sondas anti sentido y tienen un gran potencial para la terapia génica y el diagnóstico molecular. El ARN bicatenario es producido por las células en el proceso normal de expresión génica y se deriva principalmente de transcritos primarios que están presentes en especies maduras o son eliminados por el procesamiento del ARN. Evidencias crecientes sugieren que ambos cuando son generados a partir de un genoma inestable están relacionados con el proceso de envejecimiento. Además, los cambios en la heterocromatina de las proteínas asociadas con la neurodegeneración están estrechamente relacionadas con la des represión de la transcripción de elementos repetitivos la cual resulta en elevaciones del nivel de ARN de doble cadena intracelular que activa respuestas inmunes innatas e induce la neuro inflamación presente casi todas las enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la edad. (1)

Pérdida de proteostasis

El envejecimiento y varias enfermedades neurodegenerativas están mayormente asociadas con la alteración en la homeostasis de las proteínas (proteostasis). Este desequilibrio conduce a la acumulación de proteínas mal plegadas, oxidadas, glicadas o ubiquitinizadas, que a menudo forman agregados intracelulares o placas amiloides extracelulares. (1,8)

Esta conglomeración desencadena cambios adaptativos en la célula por lo que, para enfrentar esta situación, las células han desarrollado múltiples mecanismos para reducir el mal plegamiento o eliminar aquellas proteínas mal plegadas. Entre estos mecanismos se encuentra el desarrollo de chaperonas que se unen a las cadenas peptídicas incompletas evitando plegamientos prematuros y les ayuda a adoptar una forma correcta. (1)

En condiciones normales el retículo endoplásmico inicia la respuesta a proteínas mal plegadas que contribuye a su degradación y traducción selectiva. Una vez que los sistemas de degradación y reciclaje de las proteínas mal plegadas (incluido el sistema ubiquitina-proteasoma y el sistema autofagia-lisosoma) se desordenan, se produce una pérdida de la proteostasis. Este colapso se puede deber a una producción defectuosa de proteínas, y a la

vez puede contribuir el daño oxidativo acumulativo que provoca disfunción de chaperonas al ralentizar su traducción, así como los fallos en los mecanismos de control de calidad de estas proteínas. (1,8)

Durante el envejecimiento, los objetivos proteosomales se acumulan debido a la reducción de la ubiquitinación y la posterior degradación. Por lo tanto, la reducción de los niveles de objetivos proteosomales desregulados por la edad podría mejorar la longevidad. (1)

Compromiso de la autofagia

La autofagia es un proceso altamente conservado que implica el secuestro de material citoplasmático dentro de vesículas de doble membrana (auto fagosomas), que luego se fusionan para degradar componentes celulares, incluidas organelas defectuosas y agregados de proteínas mal plegadas, en los lisosomas. Este proceso participa en la proteostasis pero también impacta la degradación de macromoléculas no proteicas como: ADN ectópico, vesículas lipídicas y glucógeno. Además, permite la eliminación de orgánulos disfuncionales, como las mitocondrias (a través de la mitofagia) y otros componentes celulares, en procesos específicos como la lisofagia, para la eliminación de lisosomas; la reticulofagia, del retículo endoplásmico; la pexofagia en el caso de peroxisomas; y, la xenofagia, que elimina patógenos invasores. (1,8)

Este proceso se inicia principalmente por la inhibición del objetivo de Rapamicina en Mamíferos (mTOR) o la activación de la proteína cinasa activada por adenosina monofosfato (AMPK). El objetivo de la mTOR y los sistemas de SIRT1 están interconectados como moduladores del envejecimiento y son algunos de los sensores de nutrientes más importantes. (1,10)

La SIRT1 es una deacetilasa dependiente de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD) que controla una variedad de procesos metabólicos y que puede ser activada por AMPK. (10) Existen crecientes evidencias de que la actividad autofágica disminuye con la edad en diferentes tejidos y especies siendo uno de los mecanismos clave en la disminución de recambio de orgánulos, contribuyendo al envejecimiento celular. La hidrólisis de proteínas lisosomales se reduce, lo que perjudica la autofagia, exagera el daño celular y promueve el desarrollo de enfermedades relacionadas con la edad. (1,8)

Esto sugiere que la abundancia de proteínas relacionadas con la autofagia disminuye gradualmente con la edad y que la translocación a los lisosomas también se reduce, lo que implica que la autofagia se vea deteriorada con la consiguiente acumulación de desechos como una característica importante del envejecimiento en los organismos. (1)

Amplia evidencia respalda que la estimulación del flujo autofágico mejora la salud y prolonga la longevidad en organismos modelo. La espermidina oral, en ratones, induce la autofagia en múltiples órganos y aumenta la longevidad hasta en un 25%, reduciendo el envejecimiento cardíaco. Estos efectos proautofágicos de la espermidina se vinculan con la inhibición de la

acetiltransferasa EP300, lo que reduce la acetilación de proteínas esenciales para la autofagia. También, se ha demostrado la eficacia de los precursores de NAD⁺ en la quimio-prevención del cáncer de piel no melanoma, la reversión de la resistencia a la insulina en mujeres prediabéticas y la reducción de la neuro-inflamación en pacientes con enfermedad de Parkinson. Estos hallazgos sugieren que la estimulación de la autofagia constituye una estrategia prometedora para mejorar la salud, prolongar la longevidad y prevenir enfermedades relacionadas con la edad. (8)

Disfunción mitocondrial

Existen muchas teorías que intentan explicar el papel de las mitocondrias con el envejecimiento por su alta susceptibilidad a los cambios morfológicos que resultan en una función reducida por los daños de los radicales libres que eventualmente causan envejecimiento del organismo.

Las mitocondrias no solo producen energía, sino que también pueden desencadenar inflamación y muerte celular cuando hay escape de ROS o ADN mitocondrial de la célula y al liberar activadores de caspasas o nucleasas respectivamente. (8)

Especies reactivas de oxígeno: Las mitocondrias son las principales fuentes de especies reactivas de oxígeno (ROS). En cada individuo, existe un umbral de concentración entre los ROS beneficiosos y perjudiciales denominado umbral de señalización de estrés redox, por debajo del cual este es beneficioso. Las ROS, como parte de los radicales libres (incluyen especies reactivas de nitrógeno (RNS) y especies reactivas de azufre (RSS)), son importantes para mantener la fisiología específica de los tejidos; tienen un papel significativo en el transporte de iones, expresión génica, la señalización celular y la apoptosis durante las actividades funcionales de la célula y el metabolismo celular. La desregulación inducida por las ROS y la señalización redox provoca una disminución en la función fisiológica de los tejidos. (1,10)

Normalmente, las células tienen un sistema de defensa contra el daño causado por las ROS como mecanismos enzimáticos o la quelación de iones metálicos; sin embargo, en situaciones de estrés ambiental y disfunción celular su cantidad aumenta significativamente y su efecto sobre las macromoléculas provoca estrés oxidativo. Las principales enzimas que intervienen en la producción de radicales libres son las NADPH oxidasas y la xantina oxidasa, por lo que se ha propuesto su modulación como método para prevenir los efectos dañinos del estrés oxidativo como lo es el uso de sustancias antioxidantes, que participan en reacciones de reducción-oxidación, pudiendo reaccionar directamente con los radicales libres, neutralizándolos y haciéndolos menos reactivos y peligrosos que los radicales originales. Sin embargo, se ha demostrado que los fármacos estudiados y utilizados con este fin tienen un efecto cuestionable e incluso algunos mostraron efectos tóxicos en humanos. (10)

Un estudio reciente plantea que los errores de replicación cometidos por la ADN polimerasa mitocondrial son la causa de las mutaciones del ADNm en los mamíferos, en lugar de ser provocadas por las ROS a como se describe posteriormente en este apartado. En general, lo que es bien conocido es que la acumulación de estas mutaciones compromete la bioenergética celular, aumenta la producción de ROS y puede causar permeabilización accidental de las membranas mitocondriales, provocando inflamación y muerte celular. (8,10)

Desorden en el metabolismo energético mitocondrial: Las mutaciones relacionadas con el envejecimiento en el ADN mitocondrial causan defectos en las funciones de fosforilación oxidativa mitocondrial. Se han identificado disminuciones en los niveles de NAD⁺ dependientes de la edad en varias patologías y, en modelos preclínicos. Su suplementación prolonga la duración de la salud y mejora varias condiciones como enfermedades de envejecimiento prematuro y enfermedades neurodegenerativas. Mecánicamente, la reposición de NAD⁺ intracelular promueve la reparación del ADN y mejora la calidad mitocondrial a través de la mitofagia. (1)

En las mitocondrias, el NADH se oxida a NAD⁺ mediante la cadena de transporte de electrones, y este proceso está acoplado a la síntesis de adenosín trifosfato (ATP). Sin embargo, la disfunción mitocondrial puede llevar al agotamiento del ATP y la senescencia celular al disminuir la proporción de NAD⁺/NADH en el citoplasma y promover la producción de ROS, un proceso conocido como senescencia asociada a disfunción mitocondrial. (1)

Desbalance en el control de calidad mitocondrial: El control de la calidad mitocondrial es un factor importante en el mantenimiento de la función de la mitocondria, e incluye principalmente su biogénesis y biodegradación de aquellas mitocondrias dañadas. La mitofagia degrada específicamente las mitocondrias dañadas o redundantes dentro de la célula. Los cambios en la expresión de proteínas relacionadas con la mitofagia pueden afectar la degradación de mitocondrias dañadas y están estrechamente relacionados con la senescencia celular. Esto sugiere que el equilibrio dinámico entre la biogénesis mitocondrial y la degradación es esencial para el control de la calidad mitocondrial. Una reducción en el nivel de biogénesis y/o degradación puede causar senescencia celular por reducción del recambio mitocondrial y cambios en su dinámica mitocondrial; por lo tanto, el control de calidad es un objetivo de interés para acciones antienvjecimiento. (1,8,10)

Otras teorías destacan la importancia de las sirtuinas mitocondriales, interpretándolas como sensores del estrés celular por su dependencia de NAD⁺, lo que vincula su actividad enzimática con el estado metabólico celular. (10)

Mecanismos celulares

Senescencia celular

La senescencia celular es una respuesta a daños agudos o crónicos que se puede dividir en dos categorías: senescencia replicativa y senescencia prematura inducida por estrés. La senescencia replicativa se refiere a la senescencia prematura que ocurre después de un número limitado de divisiones y un acortamiento gradual de los telómeros en los extremos de los cromosomas. Esto resulta en la detención de la proliferación celular y la pérdida de la capacidad de diferenciación. La senescencia prematura inducida por estrés se refiere a la senescencia precoz que ocurre en respuesta a estímulos patológicos, como el daño al ADN y el estrés oxidativo. Estas dos formas de senescencia comparten muchas moléculas reguladoras y, ambas causan arresto del ciclo celular. (1,8)

El número de células senescentes aumenta con la edad, obesidad, diabetes, entre otros factores y se acumulan en múltiples tejidos afectando principalmente a fibroblastos, células endoteliales y células inmunes, aunque todos los tipos celulares pueden experimentar senescencia. (1,8)

Entre los factores desencadenantes de la senescencia se encuentran la señalización oncogénica, el daño genotóxico, el acortamiento crítico de los telómeros, el daño mitocondrial, infecciones, el estrés oxidativo y desequilibrios nutricionales; lo que ejemplifica la clara interrelación entre los diferentes pilares del envejecimiento. (8)

Además, se puede desarrollar una “senescencia secundaria”, por medio de las células senescentes con la formación de un fenotipo secretor que libera una variedad de citocinas, factores inflamatorios y factores de adhesión extracelulares como interleucina (IL) 1 β , IL-6, IL-8 y factor de crecimiento transformante β (TGF- β). En el microambiente local, este fenotipo altera el comportamiento biológico de las células vecinas a través de señales autocrinas y paracrinas siendo capaz de aumentar la producción de ROS por medio de las mitocondrias, causando disfunción del sistema autofagia-lisosoma y la supresión o activación inmunitaria según el tipo de intermediarios predominantes. (1,8)

Es importante agregar que, aunque la senescencia es un mecanismo supresor de tumores, también desempeña un papel en la reparación de tejidos, donde las células promueven fibrosis localizada y reclutan células inmunitarias para eliminar las células dañadas. Sin embargo, cuando la eliminación inmunitaria de las células senescentes falla, la acumulación de estas células y los efectos del fenotipo secretor conducen a inflamación crónica y fibrosis. Es por esto por lo que está implicada en enfermedades como la fibrosis pulmonar y hepática, el síndrome metabólico asociado a la obesidad, la diabetes mellitus tipo I y II, aterosclerosis y enfermedades neurodegenerativas; lo que ha motivado la búsqueda de formulaciones que eliminen selectivamente las células senescentes conocidos como seno-líticos. (8)

Agotamiento de células madre

Cada órgano tiene su propia capacidad y estrategia de renovación y reparación en caso de una lesión, la cual se reduce con el envejecimiento. Algunos órganos como el hígado, el pulmón o el páncreas presentan una baja renovación en condiciones normales; aquí intervienen la plasticidad y propiedades de las células madre tras una lesión que en un proceso de reparación depende en gran medida de la desdiferenciación inducida por la lesión donde células no madre reactivan programas transcripcionales embrionarios para restaurar el tejido. La pérdida progresiva de esta plasticidad con la edad puede ser un factor relevante en el proceso de envejecimiento. (8)

La autofagia es un proceso clave que permite a las células descomponer y eliminar componentes dañados, manteniendo su carácter de células madre y su capacidad de diferenciación. Sin embargo, durante el envejecimiento, la autofagia de las células madre mesenquimales de la médula ósea y en osteoblastos disminuye, afectando la capacidad regenerativa de estas células. Esto porque, al activar la autofagia se puede contrarrestar este envejecimiento y restaurar la capacidad de las células madre mesenquimales de la médula ósea de diferenciarse en células óseas. Cuando la autofagia se ve afectada en las células madre hematopoyéticas se acumulan mitocondrias y la célula se mantiene en un estado constante de activación metabólica, lo que provoca una diferenciación anormal hacia células mieloides y afecta la capacidad de las células madre hematopoyéticas de renovarse, lo que lleva a un envejecimiento prematuro. (8)

El equilibrio entre la división simétrica (que mantiene el reservorio de células madre) y la división asimétrica (que permite la diferenciación) es clave para la salud de las células madre. Si este equilibrio falla, puede haber un agotamiento prematuro del reservorio de células madre o un crecimiento descontrolado que acelera la senescencia. Existen proteínas de polaridad celular que controlan estas divisiones asimétricas, y su pérdida se asocia con enfermedades relacionadas con el envejecimiento. (1,8)

El proceso natural de reparación tisular implica una transitoria desdiferenciación y rediferenciación, lo que puede contribuir al rejuvenecimiento del tejido. Además, el daño tisular crea un microambiente que favorece la reprogramación impulsada por IL-6. También se ha documentado que durante el envejecimiento las células madre hematopoyéticas se agrandan, lo que afecta su capacidad de proliferar y su metabolismo, reduciendo así su función. Esto sugiere que el tamaño celular es un factor importante en el potencial de las células madre para regenerar tejido. (1,8)

Alteración en la comunicación intercelular

La comunicación entre células es fundamental para la coordinación de funciones en los tejidos, y se da a través de la liberación de factores solubles y otras vías. Sin embargo, en el contexto del envejecimiento, esta comunicación puede tener cambios negativos

comprometiendo la homeostasis. Estas alteraciones afectan las vías de señalización neural, neuroendocrina y hormonal, como los sistemas adrenérgicos, dopaminérgico, insulina/IGF1, renina-angiotensina y las hormonas sexuales, en línea con la pérdida de funciones reproductivas. Si bien muchas de estas alteraciones son de origen intracelular, su impacto se extiende a la comunicación sistémica, afectando la inmunovigilancia contra patógenos y células precancerosas y, además, promoviendo la disbiosis. (1,8)

Una de las formas de comunicación es por medio de las vesículas extracelulares que son liberadas por células que transportan moléculas, como ARN y proteínas, entre otras células. En las células mesenquimales, estas transfieren ARNs a progenitores hematopoyéticos, lo que promueve la proliferación y diferenciación de células inmunitarias. Este tipo de comunicación puede alterar el estado del organismo en situaciones de estrés, como infecciones y median el intercambio de señales entre células endoteliales y adipocitos, informando sobre el estado nutricional de la sangre. (1)

También la comunicación intercelular se puede dar por medio de señales paracrinas que es aquella que ocurre cuando dos células vecinas interactúan directamente a través de receptores y ligandos. En el caso de las células senescentes, estas liberan una variedad de moléculas que pueden afectar negativamente a las células vecinas provocando inflamación y acelerando el envejecimiento de tejidos. (1)

Otra forma es a través de la fusión celular con otras células o la transferencia de mitocondrias y otros orgánulos a través de nanotubos. Esta también contribuye a la disfunción celular y al envejecimiento al depender de la vía mTOR que regula el crecimiento celular y la respuesta a nutrientes por medio de la dieta y las hormonas circulantes. (1,10)

Existen diversos factores que benefician al proceso de envejecimiento que son parte del fenotipo secretor y que intervienen en la comunicación intercelular como la presencia circulante de $\beta 2$ microglobulina, IL-6 y TGF- β que comprometen la neuro génesis y hematopoyesis respectivamente. (8)

Mecanismos Sistemáticos del Envejecimiento

Desregulación de la detección de nutrientes

La red de detección de nutrientes comprende ligandos extracelulares como la insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs), así como las cascadas de señalización intracelular que activan factores de transcripciones, los cuales regulan procesos celulares. A continuación, se mencionarán los principales mecanismos y vías asociadas:

Eje Somato trópico: Eje neuroendocrino que involucra hipotálamo, hipófisis y los órganos objetivo. Este regula la percepción de nutrientes y la energía celular al trabajar como una red altamente conservada en la evolución e involucrar vías como la señalización de insulina/IGF-1, las cascadas de señalización de las vías mTOR y la vía AMPK. (1,10)

El IGF-1 activa señales tróficas mediante la red fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3-AKT) que, a su vez, activa vías de factores de transcripción como FOXO que es una familia de factores de transcripción que regulan genes involucrados en la longevidad, apoptosis, reparación del ADN y metabolismo celular; y, factores E26 que es una familia de factores de transcripción que desempeñan roles clave en la proliferación celular, diferenciación y desarrollo, regulando procesos clave. (1,8,10)

Los niveles de IGF1 en humanos alcanza un máximo durante la segunda década de la vida y disminuyen posteriormente. La inhibición de esta vía en etapas avanzadas de la vida prolonga la esperanza de vida en modelos animales, así como su bloqueo por los inhibidores de tirosina quinasa también mejora la inmunovigilancia antineoplásica al inducir la autofagia en células malignas. En estudios con humanos, niveles bajos de IGF1 se han correlacionado con menor riesgo de deterioro cognitivo y mortalidad en adultos mayores y sus mutaciones se asocian con delgadez. (8)

Complejo mTORC1: El complejo mTORC está influenciado por la dieta y las hormonas respondiendo a nutrientes como glucosa y aminoácidos, así como a factores de estrés como la hipoxia o los bajos niveles de energía. Implica la formación de dos complejos conocidos como complejo mTOR 1 (mTORC1) y complejo mTOR 2 (mTORC2). (1,8)

La señalización de insulina/IGF-1 coordina la disponibilidad de nutrientes con la homeostasis energética a través de la vía fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y la proteína quinasa B (Akt); donde la insulina y los factores de crecimiento promueven mTORC1 y con este a los procesos anabólicos en respuesta al estado nutricional con presencia de nutrientes y el estrés, mientras que AMPK, en respuesta a bajos niveles de energía, apaga mTORC1 y regula el crecimiento celular. AMPK es un sensor del estado energético que se activa en respuesta a un aumento en la proporción de adenosina monofosfato (AMP) y adenosina trifosfato (AMP/ATP). La disfunción en estas vías está vinculada al envejecimiento y enfermedades relacionadas con la edad. (1,8,10)

Rapamicina: La rapamicina y sus análogos que inhiben el complejo mTORC1 han demostrado extender la vida incluso cuando el tratamiento comienza en la edad adulta. En roedores ha demostrado mejorar varios aspectos de la salud, aunque puede agravar algunas características relacionadas con la edad como las cataratas; en humanos, ha demostrado aumentar la respuesta inmunitaria a la vacunación contra la gripe en ancianos y reducir las infecciones respiratorias virales durante el invierno. (8)

Los pilares del envejecimiento son los principales impulsores comunes de las enfermedades relacionadas con la edad. Sin embargo, las diversas enfermedades en sus diferentes órganos y sistemas tienen sus propias combinaciones de marcadores moleculares del envejecimiento. Además, muchas de estas están asociadas con un estado inflamatorio crónico, atribuible a la acumulación prolongada de células senescentes en varios tejidos.

Inflamación crónica

El proceso de inflamación crónica asociado al envejecimiento no solo presenta manifestaciones sistémicas, sino que también contribuye a patologías específicas como la aterosclerosis, neuro-inflamación, osteoartritis, degeneración de discos intervertebrales, entre otros. En este contexto, la diabetes mellitus tipo 2 se destaca como un factor promotor de la inflamación, ya que su fisiopatología involucra un estado proinflamatorio crónico que acelera estos procesos. La hiperglucemia crónica característica de la diabetes incrementa los niveles de citocinas y biomarcadores inflamatorios en circulación, como la proteína C reactiva y la interleucina 6 (IL-6), los cuales son también marcadores predictivos clave de mortalidad general en las poblaciones de mayor edad. Este estado inflamatorio persistente en la diabetes contribuye a la disfunción endotelial, al estrés oxidativo y a una respuesta inmune alterada, amplificando así el impacto de la inflamación crónica en el envejecimiento y aumentando el riesgo de enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas. (8)

Al envejecimiento se le asocia un deterioro en la función inmunitaria con cambios en las células mieloides y linfoides como: el agotamiento y efectos proinflamatorios de las células T asociadas al envejecimiento; el aumento en la actividad de las células TH1 y TH17 proinflamatorias; la disminución de la capacidad de eliminación de células infectadas por deterioro en la vigilancia inmunitaria; y, del aumento en la incidencia de enfermedades autoinmunes por pérdida de la auto tolerancia. (8)

La inflamación crónica asociada al envejecimiento se encuentra relacionada y es impulsada por otros pilares del envejecimiento como la inestabilidad genómica, autofagia deficiente, agotamiento de células inmunes que impide una respuesta eficaz, y de manera importante, por el fenotipo secretor asociado a la senescencia que genera acumulación de restos extracelulares y patógenos no eliminados. Existen factores que potencialmente podrían atenuar esta inflamación como la restricción calórica, el mantener ritmos circadianos saludables y mantener una función intestinal adecuada. (8)

Disbiosis

El desequilibrio en el microbioma alguna vez se incluyó como parte del pilar de la comunicación intercelular, sin embargo, poco a poco se ha reconocido su relevancia en enfermedades asociadas al envejecimiento por lo que se separa como un componente de la desregulación de nutrientes. (8)

El microbioma intestinal juega un papel en la digestión, absorción y percepción de nutrientes, la protección contra patógenos, la producción de metabolitos esenciales (vitaminas, ácidos grasos de cadena corta, y ácidos biliares secundarios) y la salud por medio de la comunicación entre el microbioma y el cerebro, conocida como el eje intestino-cerebro. Cambios en el microbioma intestinal pueden aumentar la inflamación sistémica y aumentar la permeabilidad de la barrera intestinal por trastornos inmunitarios que debilitan la barrera

hematoencefálica induciendo neuro inflamación y posterior neurodegeneración, contribuyendo a enfermedades relacionadas con la edad. Los estudios han encontrado que la población centenaria tiene una composición única de flora intestinal en comparación con otras poblaciones, que influye en la salud y el envejecimiento con patrones microbianos específicos, donde ciertos géneros como Bacteroides y Parabacteroides se han vinculado a mayor fragilidad y disminución de diferentes índices de la salud. (1,8)

Estudios recientes muestran que los microbiomas intestinales se vuelven más únicos con el envejecimiento por disminución de la diversidad microbiana asociada a la edad. Las personas saludables presentan una mayor variabilidad microbiana con la edad, mientras que la falta de esta variación se asocia con una condición de salud deficiente.

Mecanismos patogénicos y reguladores de las enfermedades relacionadas con el envejecimiento

Diabetes Mellitus Tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 es considerada un modelo de envejecimiento acelerado. Esta, especialmente cuando es de larga duración y/o que requiere insulina, suele complicarse con insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica. Estas tres condiciones (DM2, falla cardíaca y ERC) tienen vías interconectadas y comparten varias cascadas metabólicas y de señalización; por lo que la presencia de cualquiera de estas tres puede empeorar a las otras dos. Además, la dislipidemia, la hipertensión y un estado protrombótico, comunes en pacientes con DM2, contribuyen al desarrollo de aterosclerosis acelerada. (11)

Es una enfermedad que se caracteriza por una fisiopatología compleja que involucra diferentes mecanismos moleculares como la secreción de insulina defectuosa por las células β pancreáticas, la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos, el aumento de la producción hepática de glucosa, defectos del sistema de las incretinas, una reabsorción tubular de glucosa aumentada, así como otros que aún no se encuentran completamente dilucidados. Su prevalencia está en rápido aumento en la población mayor y sus principales factores de riesgo son la obesidad y el envejecimiento. Si bien es cierto, el aumento en la expectativa de vida es en parte responsable del aumento en la prevalencia de esta patología, esta es mayor de lo que se esperaría como consecuencia únicamente de este factor. (1,11,12,13)

La patogénesis de esta enfermedad y su asociación con el envejecimiento radica en un mayor número de células β pancreáticas senescentes, responsables de la secreción de insulina y el mantenimiento del equilibrio glucémico y lipídico, además de una disminución tanto en la capacidad proliferativa de los islotes pancreáticos como en la renovación de estas células β . Estudios en roedores describen una limitación asociada al envejecimiento en la repuesta proliferativa a factores de crecimiento y a impulsos regenerativos para expandir la masa de células β en ratones mayores en respuesta a estímulos, mientras en ratones jóvenes esta capacidad de proliferación permitió mantener estable la masa de células β . (1,9,14)

Los hallazgos en humanos son paralelos a los cambios relacionados con la edad observados en roedores, incluyendo una secreción de insulina disminuida tanto in vitro como in vivo, con una capacidad proliferativa reducida y una mayor sensibilidad a los efectos apoptóticos de la exposición a altos niveles de glucosa. (9)

La senescencia de las células β altera la secreción de insulina, así como al metabolismo de la glucosa y los lípidos. Los telómeros cortos en las células β de los pacientes pueden afectar negativamente la proliferación celular y la secreción de insulina. A nivel molecular, la inflamación y el estrés oxidativo también desempeñan roles clave, aumentando los productos de glicación avanzada y perjudicando la homeostasis celular. Los niveles elevados de ácidos grasos libres y glucosa en sangre promueven la disfunción celular al activar factores inflamatorios y quimiocinas, lo que resulta en una mayor infiltración de macrófagos y activación de células inmunes en los islotes pancreáticos, agravando la enfermedad. (1)

La resistencia a la insulina es otro factor crucial en la patogénesis de la DM2 que, a su vez, acelera la senescencia de las células β . Este fenómeno también se asocia con la senescencia de las células adiposas, afectando al metabolismo lipídico y glucémico. Los adipocitos senescentes promueven la inflamación y la resistencia a la insulina en otros órganos metabólicos, lo que también contribuye a la progresión de la DM2. Además, los cambios en la composición del microbioma intestinal también están vinculados con el desarrollo de DM2, principalmente a través de la disminución de la tolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina. Es importante reconocer también que si bien es cierto la resistencia a la insulina es una característica del envejecimiento y de la DM2, también es una respuesta al estrés y forma parte de una respuesta adaptativa/protectora para manejar nutrientes en exceso. (1,9)

En el contexto del deterioro de la función de las células β ; la respuesta inadecuada a la resistencia a la insulina relacionada con el estilo de vida conduce a una hiperglicemia que provoca una aún mayor alteración en la secreción de insulina, intolerancia a la glucosa y la DM2 en el contexto del aumento en la producción de glucosa hepática y el descenso del uso de esta por los tejidos periféricos (músculo esquelético y tejido adiposo). La toxicidad de la exposición crónica de la glucosa puede contribuir a la resistencia a la insulina directamente y a una mayor alteración de la función de las células β pancreáticas por su progresivo fallo. Así, la hiperglicemia puede impulsar un deterioro adicional de la función y proliferación de las células asociadas con el envejecimiento. (5,9)

En esta enfermedad también se ve implicada la desregulación de detección de nutrientes donde el metabolismo, controlado por circuitos neuronales en el hipotálamo, modula la acción de la insulina en la periferia cuando hay administración de insulina, leptina y nutrientes cerca o dentro del hipotálamo. (9)

Las interacciones entre leucocitos y endotelio ocurren en una serie de pasos y cada uno de ellos está mediado por un conjunto específico de moléculas de adhesión celular expresadas en la superficie de las células endoteliales. Se ha observado que los monocitos de pacientes diabéticos son más adhesivos al endotelio humano cultivado que aquellos obtenidos de sujetos sin esta enfermedad y que la regulación positiva de las moléculas de adhesión ocurre espontáneamente en ratones hiperglicémicos y obesos con niveles de glucosa circundantes elevados. Estos datos indican que una respuesta inflamatoria patológica caracterizada por

una mayor adhesividad endotelial e interacciones aumentadas entre leucocitos y endotelio ocurre en la microvasculatura durante los trastornos metabólicos donde las ROS activan factores de transcripción sensibles a los redox, como NF- κ B, que desencadena la expresión de estas moléculas inflamatorias como la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1), ambas promueven las interacciones entre el endotelio y los leucocitos, acelerando la progresión de la inflamación vascular. (9,10) Se ha demostrado que la pérdida de los niveles basales de óxido nítrico en las vénulas poscapilares induce rápidamente respuestas inflamatorias en la microcirculación caracterizadas por un aumento de las interacciones entre leucocitos y endotelio y una regulación positiva de las moléculas de adhesión celular endotelial. (9)

A su vez, los cambios en la composición corporal secundarios al envejecimiento son un factor clave en el proceso de desarrollo de la enfermedad, donde el aumento del tejido adiposo combinado con una pérdida progresiva de la masa muscular caracteriza a la sarcopenia relacionada con la edad y son mecanismos sinérgicos que actúan en la sensibilidad disminuida de la inulina. Esta pérdida de masa muscular se presenta a un ritmo aumentado respecto a adultos mayores no diabéticos por el aumento de las citocinas inflamatorias, principalmente IL-6 y factor de necrosis tumoral - α (TNF α). Numerosos estudios de cohorte han demostrado una asociación entre los niveles circulantes de esta interleucina y la incidencia de diabetes, eventos cardiovasculares, mortalidad por todas las causas y otras enfermedades relacionada con el envejecimiento. (5,10)

En esta pérdida de masa muscular también intervienen los cambios en el eje neuroendocrino que llevan a hipercortisolemia, hormona catabólica involucrada en la proteólisis, promotora de la resistencia a la insulina y que interviene en factores nutricionales propios del individuo que se encuentran relacionados a un aspecto de índole cultural dependiente de un componente geográfico así como socioeconómico. (5)

La principal causa de muerte en los pacientes DM2 es la enfermedad cardiovascular. Desde el punto de vista epidemiológico, estos tienen un riesgo aproximadamente tres veces mayor de mortalidad cardiovascular en comparación con aquellas sin diabetes, incluso después de ajustar por factores como el tabaquismo y su desarrollo se considera equivalente a haber padecido de un evento coronario previo. Además, no es de extrañar que cuando se asocia tanto una enfermedad coronaria y diabetes el riesgo de un nuevo evento se incrementa de manera sustancial. (5)

En cuanto al riesgo de desarrollo de insuficiencia cardíaca, múltiples estudios observacionales han demostrado que la DM2 incrementa el riesgo de esta entre 2 a 4 veces en comparación con individuos sin diabetes. Por ejemplo, el Estudio del Corazón de Framingham encontró que la DM2 se asocia con un aumento de casi 2 veces en el riesgo de falla cardíaca en hombres y 4 veces en mujeres, incluso después de ajustar por otros factores de riesgo cardiovascular. A su vez, respecto a la enfermedad coronaria, la DM2 aumenta significativamente el riesgo de presentar un síndrome coronario agudo, con un riesgo

relativo que varía entre 1.86 y 2.46 (rangos basados en un estudio escocés que demostró un RR 2.46 (IC 95%, 1.92-3.17) en mujeres y 1.68 (IC 95%, 1.39-2.04) en hombres; y, en Reino Unido con un RR de 1.54 (IC 95%, 1.42-1.67)) dependiendo del sexo y otros factores; siendo este aumento en el riesgo más pronunciado, también, en mujeres que en hombres. (5,12,16,17,19)

Recientemente, estudios observacionales y randomizados han demostrado una alta prevalencia de insuficiencia cardíaca tanto con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada (FCFEp) como disminuida (FCFEr) en pacientes con DM2, considerada la cardiomiopatía diabética como una causa independiente de insuficiencia cardíaca. La prevalencia se estima en aproximadamente 40% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, especialmente en aquellos con una enfermedad más prolongada y con comorbilidades cardio-metabólicas asociadas, como se desarrollará más adelante. (5,16,17,18)

Insuficiencia Cardíaca

La insuficiencia cardíaca es una de las enfermedades cardiovasculares más comunes y se considera un problema de salud pública en términos de implicaciones económicas, sociales y de manejo médico asociado. En el contexto de la industrialización continua de la sociedad, el aumento de la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular y de la creciente esperanza de vida; el conocimiento de su fisiopatología posibilita el desarrollo de introducción de nuevas moléculas para pacientes con esta patología. (15)

El corazón es un órgano con un metabolismo energético extremadamente activo y, debido a su ineficiencia para almacenar ATP, los cardiomiocitos deben generarlo continuamente. Los cardiomiocitos, además, desempeñan un papel fundamental en las anomalías de conducción, el aumento de la frecuencia cardíaca, la disfunción mitocondrial, el aumento del estrés oxidativo y las disfunciones metabólicas. (1,11)

Esta producción continua de ATP por los cardiomiocitos se deriva de la oxidación de ácidos grasos y carbohidratos. Sin embargo, en DM2 los altos niveles de ácidos grasos libres y la alteración de la captación de glucosa secundaria a la resistencia a la insulina resulta en una reducción de la oxidación de glucosa. Este cambio en el metabolismo de los ácidos grasos es menos eficiente por un aumento en las demandas miocárdicas de oxígeno, la lipotoxicidad por la producción aumentada de ROS y la alteración de la captación de calcio por el retículo sarcoplásmico. Toda esta modificación en el metabolismo energético celular depleta aún más a los cardiomiocitos de energía. También puede intervenir la disfunción autonómica en el deterioro del metabolismo energético celular con mayor actividad simpática que resulta en mayores demandas de oxígeno. Aunado a todo lo anterior, la diabetes mellitus también asocia alteración de la perfusión microvascular por cambios estructurales, alteración en el metabolismo del NO, disfunción endotelial y aterosclerosis coronaria. (12,15)

También se ha demostrado que estas células miocárdicas mantienen la senescencia celular y la inducen en las células vecinas sanas a través de señales paracrinas, lo que promueve la

inflamación y disfunción. De manera paracrina, también, activan fibroblastos cardíacos induciendo fibrosis cardíaca donde el fenotipo secretor asociado a la senescencia de los cardiomiocitos contribuye a la progresión de la insuficiencia cardíaca. (1)

Diversas investigaciones han señalado que el estrés oxidativo juega un papel importante en la senescencia de los cardiomiocitos, la remodelación hipertrófica y la insuficiencia cardíaca. Los altos niveles de ROS causan daños irreversibles en estas células, provocando modificaciones en el ADN y proteínas, peroxidación lipídica, disfunción mitocondrial y liberación de citocromo c que se encuentra fuertemente relacionado con la disfunción cardíaca severa y la progresión de la falla cardíaca. Además, el estrés oxidativo puede deteriorar la integridad de la mitocondria y desencadenar un ciclo vicioso de deterioro mitocondrial y daño oxidativo. También se ha demostrado que induce la senescencia prematura de las células estromales cardíacas, incrementa el reclutamiento de monocitos y contribuye a una respuesta inflamatoria excesiva y disfunción cardíaca. Asimismo, los niveles crecientes de ROS relacionados con el envejecimiento dañan el ADNm y provocan disfunción metabólica y daños irreversibles en los cardiomiocitos. (1,12)

Las alteraciones epigenéticas también son factores importantes en la senescencia de los cardiomiocitos y la progresión de la falla cardíaca. A modo de ejemplo, la sobreexpresión de la des metilasa de histonas en cardiomiocitos, a través de la regulación al alza de genes involucrados en la proliferación y el ciclo celular, puede retrasar la salida del ciclo celular y promover significativamente la proliferación de las células miocárdicas. También, el factor de crecimiento de fibroblastos 20 (FGF20) juega un papel clave en la regulación de la autofagia celular, la inflamación, la senescencia y la apoptosis. Este tiene un efecto protector en el corazón ya que puede reducir la hipertrofia cardíaca patológica al activar la SIRT1 que es una enzima que influye en la longevidad celular y el estrés oxidativo. Con la activación de la SIRT1 se desencadena la des acetilación FOXO1 (factor que regula la supervivencia celular) que reduce el estrés oxidativo, lo que ayuda a proteger el corazón del daño. (1)

Además de los cardiomiocitos, se observan células no miocíticas senescentes en el corazón como las células endoteliales en pacientes con falla cardíaca. Los marcadores asociados con la senescencia en las células endoteliales, como la acetilación de la proteína p53 y la actividad de la β -galactosidasa asociada a la senescencia, están significativamente aumentados. La evidencia sugiere que el aumento en la expresión de las proteínas p53 y p16, marcadores de envejecimiento, puede inducir la senescencia celular y la fibrilación auricular. (1)

Incluso se demostró que, en atrios de pacientes sometidos a procedimientos cardíacos, los niveles elevados de la enzima óxido nítrico sintasa (NOs) endotelial pueden promover varios fenotipos cardiovasculares, incluida la fibrilación atrial durante la disfunción de las células endoteliales. (1)

Estos cambios pueden estimular el remodelamiento cardíaco, cambios en la pared ventricular con disfunción diastólica consecuente, así como alteraciones en la conducción cardíaca y calcificación valvular.

La acumulación de cardiomiocitos senescentes promueve el envejecimiento cardíaco y el desarrollo de la falla cardíaca que se reporta como una pérdida de masa miocárdica de aproximadamente 1% anual secundario a apoptosis. Sin embargo, la proteasa reguladora de la autofagia desempeña funciones biológicas esenciales que facilitan la función mitocondrial e inhiben la senescencia de los cardiomiocitos en casos como la inducida por quimioterapéuticos como la doxorubicina. (1)

Como se mencionó previamente, el estrés oxidativo está implicado en el desarrollo de la falla cardíaca; esta vía se ve incrementada en pacientes diabéticos secundario a diversas anormalidades como la hiperglicemia e inflamación, por lo que se ha sugerido como un mecanismo fisiopatológico clave de disfunción miocárdica. Además, el estado inflamatorio promueve el estrés oxidativo al aumentar la migración de leucocitos y la producción endotelial de ROS que desencadena la cascada de descenso de los niveles de óxido nítrico que lleva a decline de la capacidad vasodilatadora y aumento de aniones superóxido. (8)

Los pacientes con insuficiencia cardíaca frecuentemente son resistentes a la insulina, lo que también puede promover la aparición de diabetes o empeorarla. Incluso, se ha reportado una incidencia de diabetes en pacientes con insuficiencia cardíaca de hasta 30-50% sugiriendo una relación directa entre estas dos enfermedades. Esta asociación representa un peor pronóstico de morbimortalidad en el paciente y un predictor de insuficiencia cardíaca sintomática. Un estudio realizado en Japón encontró que la resistencia a la insulina, medida por el índice HOMA-IR, se asocia de manera independiente con un aumento en el riesgo de muerte por cualquier causa y hospitalización por insuficiencia cardíaca; incluso, lo describe como un factor pronóstico independiente en diversas poblaciones con insuficiencia cardíaca por su potencial para promover su desarrollo o evolución. (1,12,20)

Estas enfermedades comparten múltiples mecanismos en el desarrollo de la disfunción miocárdica y pueden alterar la relajación, contractilidad y compliancia cardíaca. La enfermedad estructural cardíaca en DM2 se puede desarrollar secundario a isquemia miocárdica principalmente por el aumento en la aterosclerosis, la dislipidemia aterogénica y la disfunción endotelial. Todos estos pueden llevar a trombosis, inflamación y la producción de una placa coronaria vulnerable. En los pacientes con cardiomiopatía diabética la hiperglicemia juega un papel clave en el desarrollo de la falla cardíaca, con un aumento reportado en la prevalencia de falla cardíaca de hasta un 36% por cada 1% de aumento de la HBA1c. (11,12)

El bajo gasto cardíaco de la falla cardíaca causa una reducción del flujo sanguíneo renal y una presión venosa renal elevada, acompañada de activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona; se cree que el mecanismo subyacente del desarrollo de falla cardíaca está regulado en gran medida por la activación de este sistema con un aumento en los niveles de angiotensina II y aldosterona circulantes que inducen hipertrofia cardíaca y fibrosis con deterioro de la función diastólica asociado, provocando un círculo vicioso. Además, la hiperglicemia crónica es responsable de la formación de productos de glicación avanzada no

enzimáticos (AGEs) así como de metabolitos de glucosa que afectan de manera negativa la contractilidad y la relajación cardíaca al formar enlaces cruzados de colágeno aumentando la fibrosis y la rigidez del miocardio. Estos productos también modifican proteínas mitocondriales llevando a disfunción metabólica. (11,12)

Todos estos mecanismos, de manera individual y a la vez interrelacionada, llevan a disfunción diastólica y fallo cardíaco.

Aterosclerosis

La relación entre envejecimiento y rigidez arterial es bidireccional, ambos acelerados por factores como la obesidad, la dislipidemia, la DM2 y la hipertensión arterial. (1)

El envejecimiento vascular se refiere a los cambios estructurales y funcionales en los vasos sanguíneos causados por el envejecimiento, proceso que contribuye a la aparición de enfermedades relacionadas a este por lo que es considerado un factor de riesgo independiente para el desarrollo de aterosclerosis. (1)

Los principales cambios relacionados con el envejecimiento a nivel de los vasos sanguíneos son el engrosamiento de la pared, la reducción de sus propiedades elásticas y el alargamiento del lumen. Además de la menor elasticidad, la disminución en la cantidad de elastina en las arterias centrales provoca una fatiga y fractura de las fibras a partir de la degeneración de la capa intermedia vascular que contribuye a la calcificación vascular y disfunción endotelial. (1,15)

Las moléculas de la matriz extracelular (elastina, colágeno, proteoglicanos o glicoproteínas) sintetizadas durante períodos de crecimiento son las que aseguran la homeostasis celular. Durante la edad adulta, se presenta un descenso en su actividad con una tasa de regeneración muy baja para las fibras de colágeno y elastina llevando a disrupción de la homeostasis y la aparición de desórdenes morfológicos y funcionales relacionados al advenimiento de patologías como las enfermedades cardiovasculares. Su degradación ocurre naturalmente con el avance de la edad o como resultado del estrés mecánico excesivo que estimula la aparición de un ambiente inflamatorio permanente que también impulsa los procesos de calcificación vascular con un aumento asociado de las metaloproteinasas de matriz. (15)

La disfunción arterial y la rigidez asociadas al envejecimiento van acompañadas de un aumento en el diámetro interno y el grosor de la pared arterial; de adaptaciones vasculares que comprometen aún más la función vascular siendo eventos clave en la génesis y progresión de la hipertensión arterial, la enfermedad renal crónica y la insuficiencia cardíaca en los pacientes adultos mayores. (6)

La rigidez arterial es un factor de riesgo asociado con la aparición de eventos cardiovasculares (RR 1.20, IC 95% 1.06-1.36) y, se asocia también, a un alto riesgo de

morbilidad y mortalidad (RR 1.29, IC 95% 1.17-1.43). Es el factor común que acelera el inicio y progresión de la nefropatía (RR 1.19, IC 95% 1.05-1.34), demencia (RR 1.27, IC 95% 1.06-1.53), hipertensión arterial (RR 1.32, IC 95% 1.21-1.44), entre otros, en pacientes con DM2. (15,21)

La presión de pulso (RR 1.20 (IC 95%: 1.13-1.28)) y la presión arterial media (RR 1.12 (IC 95%: 1.05-1.19)) son sus principales determinantes, ambas con un valor pronóstico y terapéutico para predecir el riesgo asociado con las enfermedades cardiovasculares en pacientes con DM2, así como en la evaluación del pronóstico y riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca o la mortalidad por todas las causas como demostrado en el estudio ADVANCE. (15,22)

Las células endoteliales, por su parte, regulan la vasodilatación a través de la secreción y equilibrio entre sustancias vasoactivas. Sin embargo, cuando estas células envejecen, se altera este equilibrio con aumento de la producción de endotelina-1 y disminución de la de óxido nítrico, lo que provoca inflamación vascular, deterioro de la vasodilatación y de la integridad endotelial, impulsando también, la aterosclerosis y el envejecimiento vascular. Esta disfunción endotelial y los fenotipos inflamatorios en el sistema vascular envejecidos se han relacionado con el daño en los grandes vasos conductores. Estudios en animales envejecidos demuestran que los niveles disminuidos de NOs asociados con la inflamación vascular de los trastornos metabólicos causan apoptosis de las células endoteliales y acumulación de glucosaminoglicanos aterogénicos en la pared arterial. Esta microangiopatía inflamatoria probablemente sea un factor clave que contribuye al envejecimiento acelerado. También la deposición de calcio y los AGEs reducen la distensibilidad arterial, particularmente después de los 50 años. (1,9,15)

La senescencia de las células musculares lisas vasculares también contribuye a la aterosclerosis. Junto a las células endoteliales regulan la presión arterial, el tono vascular y el flujo sanguíneo. (1)

Por su parte, factores como el acortamiento de los telómeros, el daño en el ADN, el estrés oxidativo y los cambios epigenéticos inducen la senescencia de las células musculares lisas vasculares, y pueden llevar a la calcificación vascular y a un crecimiento y ruptura acelerada de las placas ateroscleróticas. (1)

El estrés oxidativo promueve la inflamación vascular aún en ausencia de factores de riesgo asociados con la aterogénesis a través de especies reactivas de oxígeno. (15)

La interacción entre leucocitos y endotelio es un proceso fisiológico necesario para prevenir el desarrollo de enfermedades infecciosas. Sin embargo, en contraste con su papel beneficioso en la respuesta inmunológica y los mecanismos de defensa, el tráfico de leucocitos también parece estar involucrado en la patogénesis del daño en los tejidos de los órganos en los trastornos metabólicos crónicos. El aumento del tráfico de leucocitos por la

hiperglucemia y la resistencia a la insulina se ha relacionado con el daño a vasos sanguíneos y tejidos circundantes en la diabetes, debido a la producción de mediadores inflamatorios por leucocitos activados. Los leucocitos fagocíticos realizan la mayoría de sus funciones en el compartimento extravascular y para llegar a este compartimento, deben atravesar el endotelio vascular. Por lo tanto, la interacción de los leucocitos circulantes con el endotelio vascular es un paso preliminar y esencial en la respuesta inflamatoria. (9)

Como se mencionó para la insuficiencia cardíaca, los cambios epigenéticos también están relacionados con la senescencia endotelial. En este caso los ARNm desempeñan un papel crucial en el envejecimiento vascular y la aterosclerosis, por ejemplo, al reducir la expresión de la NOs endotelial. En personas con aterosclerosis e hipertensión, los exosomas, vesículas extracelulares cruciales en la comunicación intercelular, que contienen ARNm relacionado con el envejecimiento aumentan significativamente, lo que puede acelerar la senescencia en diferentes tejidos y órganos. Estos exosomas podrían potencialmente convertirse en biomarcadores de enfermedades relacionadas con la edad y posibles blancos terapéuticos. Además, los niveles de desacetilasas SIRT1 y SIRT6 son enzimas que actúan en la regulación del estrés oxidativo, y que son esenciales para la reparación del ADN. También, el mantenimiento de los telómeros y la homeostasis metabólica, disminuyen en la aterosclerosis y esta deficiencia promueve la senescencia endotelial, lo que provoca deterioro de la vasodilatación, disfunción vascular y mayor aterosclerosis. Otros factores metabólicos como la hiperuricemia y la desregulación del sistema renina-angiotensina también pueden promover la senescencia de las células endoteliales. (1,15)

A medida que el sistema inmune envejece, su función disminuye, lo que aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas. Las células progenitoras endoteliales, generadas en la médula ósea, son cruciales para mantener la integridad del endotelio, pero en varias enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis y la hipertensión, estas células senescentes pierden su capacidad de reparar el daño endotelial y conducen a una cascada de efectos deletéreos con el desarrollo de un ciclo vicioso perjudicial. (1,9)

Nefropatía

Como en la DM2 y la falla cardíaca, el aumento en la expectativa de vida juega un papel en la epidemiología por el aumento de la prevalencia de la enfermedad renal en las últimas décadas, sin embargo, el principal factor que explica el incremento sustancial a nivel global de la enfermedad renal en etapa terminal es dado por el aumento de la prevalencia de pacientes con DM2. Pese a este aumento, el único tratamiento aprobado para la reno protección en estos pacientes, hasta muy recientemente, consistía en el bloqueo del sistema renina-angiotensina cuya eficacia se demostró por primera vez hace más de 20 años. (23)

La enfermedad renal terminal es diez veces mayor en aquellos con DM2. Estos tienen una proporción de enfermedad terminal atribuida que va desde un 10 a un 67%, agregando un riesgo de mortalidad sustancial en relación con complicaciones renales. En estos pacientes la evolución de la nefropatía tiene una relación directa con el control glucémico, así como de otros factores de riesgo cardiovascular como la presión arterial, la dislipidemia y factores genéticos. Se ha observado que, aunque algunos adultos mayores pueden mantener una tasa de filtración glomerular normal en edades muy avanzadas, se espera una pérdida de la masa renal con el tiempo con una reducción de la tasa de filtración glomerular asociada de aproximadamente 0.4-2.6 ml/min/1.73m² anual únicamente causada por el envejecimiento, y que se ve acelerada en presencia de patologías asociadas como la DM2 debido a la consecuente exposición tisular a hipoxia y/o estrés vascular. (5,9)

La DM2 causa glomeruloesclerosis, fibrosis tubulointersticial y enfermedad vascular así como cambios hemodinámicos. A través de la vasodilatación de las arteriolas glomerulares aferentes y/o la contracción de las arteriolas eferentes ocasiona estrés mecánico, por cizallamiento y tensión en: los capilares glomerulares, la membrana basal, los podocitos y el epitelio tubular proximal, de esta manera causa hipertrofia renal y expansión de la matriz mesangial que lleva a una pérdida progresiva de la función de eliminación de desechos del riñón. La DM2 está asociada a un aumento del estrés oxidativo que también se incrementa con el envejecimiento al estimular la generación mitocondrial de ROS renal mientras que esto puede no ser el caso en la DM2. Por su parte, el envejecimiento también está asociado con lesiones histológicas similares en el riñón y se pueden observar cambios isquémicos y colapso glomerular. En ambos casos, se observa la infiltración de monocitos así como una respuesta inflamatoria importante que provoca un acortamiento de la esperanza de vida al menos en ratones. Ambos también se asocian con el estrés del retículo endoplásmico, con alteración de la autofagia secundaria a la deficiencia de SIRT1. Es importante tomar en cuenta que, aunque este estrés inhibe la síntesis proteica general, la síntesis proteica de proteínas específicas no está inhibida, lo que contribuye a la fibrosis renal en ambas condiciones. (9,11,15)

Estudios indican que los marcadores epigenéticos de acetilación están aumentados en genes relacionados con la inflamación en monocitos de sangre periférica de pacientes diabéticos con daño renal y retiniano. (9)

El daño en el ADN renal ocurre tanto como por consecuencia de la diabetes como del envejecimiento. La interacción entre ambos en el riñón puede ocurrir por la potenciación de las mismas vías o por el reclutamiento de diferentes vías que conducen al mismo fenotipo. Con el aumento de la esperanza de vida y la creciente prevalencia de la diabetes, es muy probable que tengamos que enfrentar un número cada vez mayor de adultos mayores con enfermedad renal diabética. (9)

Un estudio publicado en *BMC Geriatrics* investigó la relación entre la enfermedad renal crónica y el estado funcional en adultos mayores, demostrando que la progresión de la ERC

empeora significativamente su condición física. En este se aplicaron entrevistas geriátricas y pruebas funcionales (Tinetti, independencia para actividad de la vida diaria tanto instrumentales como avanzadas, Barthel) en pacientes según la tasa de filtración glomerular. Sus resultados subrayan la necesidad de complementar los parámetros bioquímicos con evaluaciones funcionales en la ERC, revelando que la polifarmacia y el síndrome de fragilidad aumentan el riesgo de caídas y deterioro funcional, especialmente en mayores de 80 años.
(5)

Intervenciones en enfermedades relacionadas con el envejecimiento

El envejecimiento es reconocido como el principal factor de riesgo para la mayoría de las enfermedades crónicas que afectan a la población mayor. Sin embargo, tradicionalmente se ha obviado su intervención al catalogarse como un factor no modificable. Esto ha cambiado recientemente gracias al reconocimiento de marcadores o pilares que parecen ser la principal causa del proceso de envejecimiento. (1,9)

La hipótesis de la gerociencia establece que, al reducir la tasa de envejecimiento, debería ser posible retrasar la aparición y progresión no solo de una, sino de la mayoría de las enfermedades crónicas relacionadas con la edad. Esto incluye enfermedades potencialmente mortales como el cáncer, las enfermedades vasculares, la DM2 y muchas otras, incluyendo enfermedades crónicas como artritis, osteoporosis, deterioro cognitivo leve; y también condiciones como la fragilidad que, aunque no son mortales por sí mismas, disminuyen la calidad de vida. (9)

La prevención y el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el envejecimiento son prometedoras, pero suponen un reto complejo. Sin embargo, aunque hay muchos mecanismos de envejecimiento, también hay diferencias en el desarrollo de las distintas enfermedades e incluso entre los mismos mecanismos presentes entre cada individuo. (1)

Existen terapias no farmacológicas para la prevención y el tratamiento como la restricción calórica, la nutrición, el ejercicio y el trasplante de microbiota intestinal, así como terapias farmacológicas dirigidas a diferentes mecanismos de envejecimiento y síntomas relacionados a estas enfermedades, que incluyen terapias genéticas. (1)

A continuación, se hará mención de las intervenciones que competen a esta revisión.

Intervenciones en Diabetes Mellitus tipo 2

Se pueden realizar dos modalidades de intervención: la seno lítica, que se refiere al proceso de eliminar las células senescentes que pueden ser perjudiciales. Este tipo de terapia ha demostrado beneficios en ratones con DM2 y dieta alta en grasas mejorando la función de las células β y la tolerancia a la glucosa, con acción en páncreas y tejido adiposo. La senólisis no cancela la respuesta de senescencia, sino que imita la eliminación natural de las células senescentes por parte del sistema inmune, y ha demostrado extender la longevidad sin aumentar la incidencia de cáncer ni perjudicar la reparación en estudios en roedores. Dentro de los senolíticos más investigados se encuentran el dasatinib y la quercetina con resultados positivos en fibrosis pulmonar y renal. El primero es un inhibidor de quinasas, mientras el segundo es un flavonoide natural con múltiples objetivos celulares. (8)

La otra modalidad es la seno mórfica, donde los fármacos que modifican el proceso de envejecimiento no eliminan las células senescentes, sino que modulan su accionar, siendo ejemplos de esta el resveratrol y la metformina. La metformina es utilizada en diabetes y como es conocido, mejora la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina. Ambas modalidades tienen efectos adversos y, sobre todo, en la población envejecida. (1)

Las intervenciones también se pueden clasificar en farmacológicas y no farmacológicas, donde ambas pueden tener características o componentes seno líticos y/o seno mórficos.

Intervenciones no farmacológicas

La intervención en el estilo de vida es un método eficaz y factible para reducir el riesgo de diabetes. Es la primera línea de recomendación para el manejo de la hiperglucemia dada por la guía de práctica clínica de la Sociedad Endocrinológica. Estas involucran desde estrategias para evitar factores ambientales aceleradores del envejecimiento como la contaminación ambiental y el estrés hasta promover intervenciones dietéticas saludables, de actividad física y sueño adecuado para reducir la incidencia de la enfermedad o evitar su aceleramiento. (1, 8, 14)

La senescencia de las células β pancreáticas y los adipocitos conduce a la resistencia a la insulina y empeora la homeostasis metabólica. Se han encontrado marcadores y mecanismos moleculares distintivos de la senescencia celular en estos dos tipos de células. Por lo tanto, las estrategias seno terapéuticas para el tejido adiposo y las células β son diferentes. (8,14)

La recomendación de una combinación de actividad física con actividades dirigidas a aumentar la flexibilidad, fuerza muscular y balance, así como de terapia nutricional incluyendo la suplementación de calcio, vitamina D y otros nutrientes es una estrategia apropiada para esta población, evitando el uso de dietas restrictivas y limitando el consumo de azúcares simples en aquellos en riesgo de malnutrición. (14)

La dieta es uno de los medios más prácticos para intervenir en el envejecimiento humano. El exceso de nutrientes activa sensores como mTORC1 (activado por aminoácidos como la leucina) y EP300 (activado por acetil-coenzima A), mientras que inhibe sensores de escasez de nutrientes como la AMPK y las deacetilasas SIRT1 y SIRT3. Esto suprime las respuestas celulares adaptativas como la autofagia, la defensa antioxidante y la reparación del ADN. (8)

Restricción dietética: inhibe la mTORC1 y EP3000, activan AMPK, SIRT1 y SIRT3, y suprimen el eje somato trópico, extendiendo la longevidad en organismos modelo, incluidos primates. Puede mejorar el síndrome metabólico, la sensibilidad a la insulina y la inmunovigilancia antineoplásica al inducir cambios estructurales en el microbioma. Además, mejora la timopoyesis, disminuye la atrofia tímica e induce cambios estructurales en el microbioma aumentando la abundancia de bacterias beneficiosas como, las *Lactobacillus spp.* (8,14)

Ayuno intermitente: alternar días sin alimentos con días de alimentación normal ha demostrado mejorar la salud y prolongar la vida en ratones, evitando la pérdida de peso a largo plazo. (8)

Dieta cetogénica: (baja en carbohidratos y alta en grasas) al igual que el ayuno aumentan la producción de cuerpos cetónicos, en particular 3-hidroxibutirato, que sustituye a la glucosa como fuente de energía para el cerebro. La administración continua de este compuesto en ratones ha demostrado un aumento en la longevidad y mejoras en la salud general. El 3-hidroxibutirato también tiene efectos antiinflamatorios, inhibiendo el inflamo-soma y promoviendo la vasodilatación. (26,32)

Influencia sobre el microbioma intestinal: parece prometedor el cambio mediante probióticos, prebióticos y trasplante de microbiota fecal como tratamiento para la diabetes. La capacidad de modulación del estrés del retículo endoplásmico podría mejorar la función

de las células β y la secreción de insulina evitando un mal plegamiento de la proinsulina que puede llevar a diabetes. Suplementos probióticos como *Lactobacillus plantarum* o *Akkermansia muciniphila*, han demostrado mejorar el microbioma con avances en la cognición y promoción de la longevidad en animales. (14)

Intervenciones farmacológicas

Existen estrategias seno terapéuticas que son conformadas por fármacos específicos para eliminar las células senescentes sin afectar las saludables. La metformina es un medicamento que tiene múltiples acciones relevantes para el envejecimiento a nivel celular y orgánico, incluyendo la activación de la cinasa activada por AMP (AMPK), la disminución de los niveles de insulina con la reducción de la señalización de insulina/IGF-1, la inhibición de mTOR, la inhibición del complejo mitocondrial 1 en la cadena de transporte de electrones y la reducción de la producción endógena de ROS. Sin embargo, no está claro si uno o más de estos mecanismos retrasan el envejecimiento, ya que el corregir la glucosa con otros tratamientos no está asociado a resultados similares. (1,8)

Para el manejo de pacientes adultos mayores de 65 años con diagnóstico de diabetes la guía de práctica clínica de la Sociedad Endocrinológica recomienda el uso de metformina como medicación oral inicial para el control glicémico en adición a las modificaciones en el estilo de vida. Además, para reducir la amenaza de hipoglicemia, se recomienda evitar el uso de sulfonilureas y glinidas, así como el uso cuidadoso y con moderación de la insulina, con regímenes de tratamiento diseñados de una manera simple y amigable para su aplicación e ideado para minimizar el riesgo de hipoglicemia por la posibilidad asociada de caídas, aumento de morbilidad y mortalidad, disfunción cognitiva. (14)

Otras modalidades de tratamiento incluyen las tiazolidinedionas, que tienen la desventaja de que pueden causar retención de líquidos y precipitar o empeorar la falla cardíaca, por lo que están contraindicadas en pacientes en falla cardíaca clase III o IV; los inhibidores de la α -glucosidasa que tienen una eficacia modesta en adultos mayores con efectos adversos gastrointestinales que provocan una tasa relativamente alta de no adherencia al tratamiento; los inhibidores de la dipeptidil peptidasa -4, algunos de los cuales se han asociado con insuficiencia cardíaca; y, agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), que aumentan la liberación de insulina dependiente de glucosa. Por último, los inhibidores del cotransportador de sodio -glucosa tipo 2 (iSGLT2), que son la finalidad de esta revisión por lo que serán mencionados en una forma más amplia. (14)

Inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 1 (iSGLT2)

El primer aislamiento de un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 fue la floricina en 1835 a partir de la corteza de un manzano por un grupo de químicos franceses. Se demostró en un modelo animal, una rata diabética, que esta provocó una disminución de los niveles de glucosa en ayunas y posprandiales, independiente de la secreción de insulina del roedor. Además, se documentaron los primeros hallazgos sobre su efecto en la presión arterial y el peso corporal pero su uso no sería posible en el entorno clínico por la rápida degradación y poca absorción en el tracto gastrointestinal que presentaba esta formulación.

De esta manera se continuaron los estudios animales donde se amplían los conocimientos de posibles efectos beneficiosos metabólicos tanto a nivel micro como macrovascular. Los efectos de los iSGLT2 se reflejan, desde entonces, con intervenciones a nivel de la función vascular, estado inflamatorio y el sistema nervioso simpático. (4)

El riñón juega un papel indispensable en la regulación de la glucemia. Aporta aproximadamente el 20% de la gluconeogénesis siendo el segundo mayor productor de glucosa del organismo seguido del hígado. La filtración glomerular de glucosa y su posterior reabsorción a nivel de la nefrona proximal, donde la glucosa atraviesa libremente al filtrado glomerular, se vuelve un método importante de posible regulación. (25)

Los inhibidores SGLT2 actúan a nivel de la nefrona en el túbulo proximal inhibiendo la reabsorción de glucosa por los cotransportadores de sodio-glucosa tipo 2 localizados en la membrana apical del segmento S1 y es responsable de la reabsorción de aproximadamente el 90% de la glucosa filtrada a nivel glomerular. Distal a esta porción, en los segmentos S2 y S3, pero también ubicados a nivel de yeyuno y capilares miocárdicos, el cotransportador de sodio glucosa 1 es responsable de la reabsorción del 10% restante. Incluso, análisis de la composición del ultrafiltrado glomerular a diferentes niveles de la nefrona revelaron que hasta un 97% de la glucosa es reabsorbida por los SGLT2 y solo un 3% por los SGLT1, sin embargo, en ausencia de SGLT2, SGLT1 puede reabsorber una cantidad significativa de glucosa, por lo que el bloqueo farmacológico logra una inhibición de aproximadamente el 30-50% de la reabsorción, es por esto por lo que para alcanzar un estado de hipoglicemia en animales no diabéticos se deben inhibir ambos cotransportadores. (5,7,11,25,26, 27)

Esta inhibición resulta en una glucosuria de aproximadamente 70-80 gramos o de 200-360 kcal diarios contribuyendo a una reducción de la HbA1c que varía entre 0.3 a 1.2% dependiente del valor basal del paciente, sin verse alterado por la edad del individuo. Este descenso en los niveles de glucemia puede ser parcialmente secundario al aumento de la demanda en la reabsorción de glucosa observada en los pacientes diabéticos, en quienes, a manera de prevenir la glucosuria, la expresión de SGLT2 renal está aumentada llevando a una mayor reabsorción de glucosa. Interesantemente, los riñones diabéticos aumentan la expresión principalmente de SGLT2 sobre SGLT1 y esto se explica porque los SGLT2 utilizan un ion de sodio (Na⁺) para transportar una molécula de glucosa, mientras que los SGLT1 utilizan dos iones de Na⁺, haciendo el intercambio de los SGLT2 energéticamente favorable. Esta regulación al alta de los SGLT2 permite prevenir la glucosuria en la mayoría de los pacientes diabéticos. Sin embargo, cuando se inhibe farmacológicamente el cotransportador tipo 2 en un paciente diabético, SGLT1 no es capaz de retomar la alta demanda llevando a una glucosuria moderada junto a un descenso en los niveles de glucosa sérica, pero sin un riesgo significativo de hipoglicemia. (5,25)

Mecanismos de acción de los iSGLT2

Mecanismos Metabólicos

Control glucémico y producción energética

La reabsorción renal de glucosa es crucial para el mantenimiento de un adecuado control glucémico, esta requiere de transportadores de difusión facilitada o proteínas de transporte específicas para su captación ya que las membranas células son impermeables a la glucosa. Se han identificado tres familiares de transportadores de glucosa en los seres humanos: los facilitadores de glucosa, los cotransportadores de sodio-glucosa y los transportadores SWEET (azúcares que eventualmente serán exportados). De estos, el cotransportador media la mayor parte de este proceso en el túbulo proximal por un mecanismo independiente de la insulina que al reducir la hiperglucemia también disminuye la glucotoxicidad tanto a nivel renal como extrarrenal al disminuir el influjo de glucosa al epitelio renal mimetizando los efectos de la restricción calórica. (1,11,15,25)

Como se mencionó anteriormente, un corazón sano necesita de una alta producción de energía para mantener una función contráctil adecuada al consumir diversos sustratos, incluyendo glucosa y ácidos grasos libres, con más del 95% del ATP proveniente de la fosforilación oxidativa mitocondrial y en menor medida de la glicólisis. En condiciones de estrés por enfermedades crónicas como la falla cardíaca, la DM2, entre otros, la glucosa utilizada por el miocardio se compromete, por lo que el aporte de energía se basa en el metabolismo de los ácidos grasos libres que es menos eficiente y, que por ende, aumenta los requerimientos de oxígeno a nivel miocárdico llevando a un aumento en la producción de ROS pudiendo precipitar el desarrollo de disfunción diastólica y dañando aún más la función cardíaca ya posiblemente deteriorada. (1, 10,11,15)

Los cuerpos cetónicos representan una alternativa de sustrato, siendo capaces de mejorar la eficiencia metabólica cardíaca al generar más ATP por molécula de oxígeno consumida en comparación con la glucosa o los ácidos grasos libres. Estudios animales han demostrado una mejoría en la función cardíaca al inducir un retroceso en el remodelado ventricular con una mejoría consecuente del gasto cardíaco y la función diastólica. Además, los cuerpos cetónicos tienen un rol antiinflamatorio al suprimir la activación de receptores de actividad inflamatoria a través de su impacto en el inflamo-soma NLRP3, el cual es un complejo multiproteico en el citoplasma de las células inmunitarias innatas que desempeña un papel clave en la inflamación crónica y el envejecimiento. Este complejo puede ser activado por patógenos, el daño celular y el estrés oxidativo mitocondrial que lleva a la producción de moléculas proinflamatorias como la IL-1 β e IL-18, observadas en el envejecimiento y en enfermedades asociadas como la diabetes y las patologías cardiovasculares. Los iSGLT2, pueden bloquear la activación del inflamo-soma y disminuir esta inflamación en diferentes

tejidos al causar un cambio en el metabolismo celular, que pasa de usar la glucosa como fuente de energía a la cetogénesis; son estos cuerpos cetónicos que inhiben el inflamo-soma NLRP3 y reducen la inflamación. (10,11,12,15)

A esto se refiere cuando se habla sobre los mecanismos metabólicos intrínsecos de los iSGLT2 y cómo se pueden asociar al desarrollo de una cetoacidosis euglicémica. Los iSGLT2 inducen glucosuria en pacientes con DM2 que resulta en una disminución en los niveles de glucemia e insulina en plasma en combinación con un aumento de las concentraciones de glucagón en ayunas y postprandial. Debido a la reducción en la proporción insulina-glucagón, se potencia el transporte de ácidos grasos libres al hígado lo que promueve la cetogénesis. Así, estos fármacos estimulan la lipólisis con un aumento en los ácidos grasos libres y determinan altas concentraciones de sodio en el filtrado tubular (aumento de excreción de cargas positivas de sodio en el lumen tubular y reducción de excreción de iones negativos de cetonas). De esta forma, los iSGLT2 al disminuir los niveles plasmáticos de sodio desencadenan un aumento en los niveles circulantes de cetonas, llamando la atención el aumento de hasta 3 veces en los niveles de β hidroxibutirato, el cual en diversos estudios se ha relacionado a una mejoría del gasto cardíaco y la función diastólica. Además, el beta-hidroxibutirato actúa como molécula señalizadora, activando vías de respuesta al estrés adaptativo, suprimiendo el estrés oxidativo y reduciendo la inflamación. Por lo tanto, en condiciones de estrés renal, el beta-hidroxibutirato puede ayudar a mitigar el daño renal. (10,11,15,27)

En la vida real, en seguimientos de al menos un año se describe una reducción significativa en el promedio de HbA1c, así como en los niveles promedio de glucosa plasmática en ayunas en el período de un año. Sin embargo, los verdaderos beneficios del uso de iSGLT2 en la población mayor probablemente no se deban a una disminución en HbA1c o glucosa plasmática en ayunas sino, a una reducción en el riesgo de eventos cardiorrenales y mejoras en la calidad de vida. (13)

Además de estos efectos también se ha descrito su impacto a nivel de la presión arterial, pérdida de peso, inhibición de hiperuricemia que contribuyen a la protección cardiovascular, así como en la producción de eritropoyetina, la homeostasis del volumen extracelular y la interacción con el sistema renina angiotensina y el sistema nervioso simpático renal que se describirán a continuación. (1,15,28)

Homeostasis del Sodio y Calcio

Tanto la homeostasis del sodio y del calcio a nivel miocárdico son críticos para garantizar una relación excitación – contracción eficiente. El balance de estos se ve comprometido en la insuficiencia cardíaca con un aumento en los niveles intracelulares de sodio que resulta en

una mayor actividad del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ y el subsecuente aumento en los niveles de calcio del retículo sarcoplásmico. Aunque esta modificación mejora la contractilidad y la función cardíaca, también aumenta el riesgo de arritmias y estrés oxidativo por reducción de los niveles de calcio mitocondriales inducido por la activación mitocondrial del intercambiador mencionado. De esta manera, el aumento de los niveles de sodio y calcio miocárdico pueden representar un factor involucrado en la muerte cardiovascular y la insuficiencia cardíaca, ya que todos estos cambios se encuentran incrementados en pacientes diabéticos. (12,15)

En los pacientes diabéticos hay una regulación al alta de los intercambiadores de sodio hidrógeno tipo 1 (NHE1) con el consecuente aumento en el contenido de sodio intracitosólico. La empaglifozina ha demostrado disminuir las concentraciones intracelulares cardíacas de ambos electrolitos, calcio y sodio, con un aumento en las concentraciones mitocondriales de calcio en ratas y conejos, mediado por la inhibición de los NHE1 aún en ausencia de glucosa. Aunque el mecanismo para lograr esta inhibición no está completamente claro, su beneficio fue comprobado posteriormente para dapaglifozina y canaglifozina. Siendo que la inhibición de NHE1 provoca una disminución en los niveles de sodio citosólico; parece que este es uno de los mecanismos potenciales de los iSGLT2 para manejar la falla cardíaca, como una manera de prevenir el remodelado cardíaco, al mimetizar una privación de nutrientes y oxígeno con la consecuente estimulación de la autofagia y de esta manera permite mantener la homeostasis celular a través de vías de degradación. No se ha demostrado que la inhibición directa de NHE1 obtenga resultados positivos, lo que sugiere un rol clave en la homeostasis iónica cardioprotectora de los iSGLT2 que como resultado mejora la función mitocondrial, disminuye el riesgo de arritmias y se optimizan las funciones sistólica y diastólica. También respecto al control de estos electrolitos, la modulación de la actividad de la proteína cinasa II dependiente de calcio/calmodulina (CAMKII) y la corriente tardía de sodio ayudan a prevenir la progresión de la insuficiencia cardíaca al reducir las fugas de calcio en el retículo sarcoplásmico y mejorando la contractilidad. (3,12,15,26,27)

Efecto sobre estrés oxidativo

La influencia de los iSGLT2 sobre la función mitocondrial y el estrés oxidativo puede ocurrir a través de varios mecanismos. Uno de ellos es la reducción de la producción de ROS mitocondriales y la reducción de la sobrecarga de calcio en las mitocondrias, lo que afecta la función vascular en el contexto diabético como se mencionará más adelante; otra manera es por medio de la reducción del nivel de donantes de electrones como el NADH, al reducir los niveles de glucosa. (10,25)

Un estudio reciente logró exhibir una disminución del estrés oxidativo al reducir la actividad de la NADPH oxidasa 2 (NOX2) y los niveles de peróxido de hidrógeno con el uso de dapaglifozina. Además, estos modifican la morfología y cantidad de las mitocondrias al normalizar la mitofagia por medio de la normalización de la glucemia. (10)

Otro efecto positivo descrito a nivel mitocondrial se relaciona con la regulación al alza del factor nuclear eritroide 2 (NRF2), un factor transcripcional que induce la expresión de una variedad de enzimas que controlan el estado redox de la célula, previniendo el estrés oxidativo. Por lo tanto, las glifozinas han probado reducir la generación de las ROS en diferentes modelos de enfermedad renal. (25,26)

Control de niveles de ácido úrico

Otro mecanismo propuesto de los iSGLT2 es la reducción de los niveles séricos de ácido úrico. Este es el producto final del metabolismo de las purinas en el cuerpo humano y su exceso es un factor de riesgo independiente importante para falla cardíaca, además de estar asociado con el desarrollo de síndrome metabólico y enfermedad renal crónica. (1, 10,12)

Varias enzimas como la xantina oxidasa regulan el ácido úrico sérico, el exceso de este puede ser secundario a un aumento en la producción y/o una disminución en su eliminación y se ha asociado con un incremento en la inflamación, el estrés oxidativo y la reducción de producción de óxido nítrico con la consecuente disfunción endotelial. Incluso se propone que el ácido úrico sérico es más un biomarcador del estrés oxidativo que la causa del daño cardíaco. En pacientes con falla cardíaca crónica, el nivel de xantina oxidasa en el miocardio está elevado, por lo tanto, el ácido úrico es secretado por el corazón en falla. (10)

La reducción en las concentraciones de ácido úrico dada por el uso de inhibidores SGLT2 se da porque el ácido úrico filtrado se reabsorbe en los túbulos renales proximales, mayormente a través del transportador de urato 1 (URAT1) y el transportador de glucosa 9 (GLUT9). Al reducir la función de transporte de SGLT2 con los inhibidores de SGLT2, la concentración de glucosa en el túbulo renal proximal aumenta y compite con el ácido úrico por GLUT9 en la membrana basolateral, lo que resulta en un incremento en la excreción de ácido úrico. Además, la glucosuria causada por los inhibidores de SGLT2 provoca un cambio metabólico hacia un estado similar al ayuno, lo que activa SIRT1, como respuesta a la privación de nutrientes, cuyo papel principal es mantener los niveles de glucosa en sangre. SIRT1 también forma parte de la respuesta celular al estrés inflamatorio y oxidativo, y su activación inducida por los inhibidores de SGLT2 explica por qué pueden mejorar el daño cardíaco y renal. La activación de SIRT1 en condiciones de estrés oxidativo reduce la actividad de xantina oxidasa y, en consecuencia, disminuye los niveles de ácido úrico. Además, SIRT1 renueva la capacidad de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) para

producir óxido nítrico. Por lo tanto, el efecto antioxidante de los inhibidores de SGLT2 podría sugerir por qué una concentración más baja de ácido úrico es un predictor significativo del efecto de esta clase de medicamentos en la reducción de eventos cardiovasculares. (10,26)

Control de dislipidemia

La dislipidemia también es un factor de riesgo para la diabetes mellitus que afecta a más del 50% de los pacientes diabéticos. Además, la obesidad está estrechamente relacionada con la inflamación crónica, caracterizada por la producción anormal de citocinas, elevación de los niveles de reactantes de fase aguda y otros mediadores. También se asocia a la activación de vías de señalización inflamatorias, en particular las adipocinas como la leptina y la adiponectina que son esenciales en la regulación de la ingesta de alimentos y la homeostasis de energía. La leptina es una adipocina asociada con la resistencia a la insulina, la inflamación y el estrés oxidativo, mientras que la adiponectina es una adipocina antiinflamatoria que mejora la sensibilidad a la insulina. Una proporción alta de leptina-adiponectina se asocia a varias enfermedades cardiovasculares relacionadas a la obesidad, mientras que una disminución en la misma parece ejercer un modelo cardioprotector. (10,12,27)

Las alteraciones estructurales y del metabolismo de la leptina determinan la acumulación de grasa epicárdica que contribuye al desarrollo de fibrosis cardíaca e inflamación y falla cardíaca. El tejido adiposo epicárdico está compuesto por el depósito de tejido adiposo ubicado junto al miocardio, el exceso de este contribuye al desarrollo de enfermedades cardiovasculares por medio de la secreción de mediadores proinflamatorios por posibles efectos para o endocrinos. También disminuyen el metabolismo mitocondrial de ácidos grasos y previenen la acumulación de lípidos a nivel renal. (10,11,12,25)

En este respecto, los iSGLT2 reducen las concentraciones séricas de leptina y aumenta las de adiponectina, con cambios modestos en la estructura lipídica con una consecuente disminución en los niveles de HDL, triglicéridos y en mayor medida de LDL. Estos cambios observados pueden ser el resultado de los efectos sistémicos de la inhibición de SGLT2 como la pérdida de peso y el aumento de la lipólisis. (10,12,25,29)

Control de peso

Se conoce que el control de peso tiene un impacto en los diferentes factores de riesgo cardiovascular como lo son la presión arterial, los niveles de HDL colesterol y triglicéridos en pacientes diabéticos, entre otros beneficios agregados, y, que con la pérdida de tan solo un 2-5% del peso corporal se puede observar una mejoría clínicamente significativa del control glicémico en estos pacientes. Desafortunadamente, la dificultad tanto de iniciar como

de mantener la pérdida de peso, particularmente con el uso de tratamientos hipoglucemiantes que se asocian a ganancia de peso dificultan esta posibilidad. Incluso con la modificación de estilos vida que llevan a una pérdida inicial, el retornar al peso basal es común. Por lo que estrategias clínicas que ayudan a alcanzar y mantener la pérdida de peso es necesaria para el manejo de la diabetes tipo 2. (29)

Además del efecto hipoglucemiante de los iSGLT2, estos también tienen el beneficio de causar una pérdida de peso de aproximadamente 1 a 4 kg que es independiente de la dosis administrada y que disminuye hasta llegar a una fase de meseta y mantenimiento que puede durar hasta cuatro años en los seguimientos que se les han dado a estos pacientes. Se describe una asociación con la pérdida de aproximadamente 200 a 250 kcal por día a través del aumento de la excreción de glucosa en la orina que es mucho menor de los que predeciría el balance calórico negativo y que parece ser contrarrestada por la hiperfagia compensatoria con preferencia por alimentos ricos en azúcar. (10,11,26)

El uso de espectroscopía de bioimpedancia ha demostrado que la pérdida de peso se debe principalmente a una reducción en la masa de tejido adiposo visceral y subcutáneo, mientras en general se mantiene la masa de tejido magro, lo que pudiera ser un contribuyente en la mejoría del riesgo cardio metabólico en estos pacientes. Se describe una pérdida constituida por aproximadamente 50-75% de grasa, 15-35% de agua y 10% de proteínas y minerales. Considerando la prevalencia de obesidad sarcopénica en adultos mayores, el uso de estos fármacos en combinación con ejercicio y una ingesta proteica adecuada puede ofrecer beneficios adicionales en diabetes mellitus. Sin embargo, es importante reconocer la precaución que se debe tener al prescribir en pacientes con riesgo nutricional. (5, 12,29)

Los efectos beneficiosos no se atribuyen únicamente a la promoción de la pérdida calórica, sino que involucran también a la supresión de la inflamación asociada con la obesidad tanto a nivel del sistema nervioso como del musculo esquelético, al cambio del metabolismo de glucosa al de ácidos grasos y al aumento en la relación glucagón/insulina. (10,26)

Mecanismos de protección hemodinámica

Tanto la obesidad como la diabetes pueden llevar a una falla cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida inducida por el aumento en la precarga cardíaca que se desarrolla en respuesta a la sobrecarga de volumen secundaria a la expansión de volumen plasmático. En estos pacientes la resistencia a la insulina y las citocinas inflamatorias liberadas por los adipocitos viscerales hipertróficos ocasiona rigidez arterial, disfunción endotelial en las arteriolas y una reducción en la densidad capilar a nivel sistémico y cardíaco llevando a un aumento de la poscarga. (12)

Regulación sobre el filtrado glomerular

La nefro-protección que ejercen los inhibidores del SGLT2 no solo se da a través de su mecanismo antihiperlicemiante sino también por medio de los efectos independientes al control glucémico como la reducción de la presión arterial; de efectos directos como la desaceleración en la disminución de la tasa de filtración glomerular secundaria a la reducción de la presión intraglomerular resultado del mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular (RTG); la reducción en la aparición de microalbuminuria; y, la desaceleración o reversión de la progresión de la proteinuria. (13, 25)

La RTG es un mecanismo adaptativo que regula la filtración glomerular de una nefrona única en respuesta a la concentración de sal presente en el líquido tubular en la mácula densa. La mácula densa libera ATP desde la membrana basolateral en proporción a la concentración de solutos lumbinales detectada en su membrana apical, este ATP se une a las arteriolas o se descompone para liberar adenosina que causa vasoconstricción de las arteriolas aferentes y a su vez, a nivel de las células yuxtaglomerulares, reduce la secreción de renina que lleva a una disminución de la vasoconstricción eferente mediada por el sistema renina-angiotensina-aldosterona. El aumento del tono arterial aferente y la disminución del tono eferente provocan una reducción de la presión intraglomerular y una disminución en la filtración glomerular de esta nefrona única. (27)

En pacientes diabéticos, la hiperglucemia aumenta la expresión de los receptores SGLT2, lo que incrementa la reabsorción de sodio. Esta situación es censada falsamente como una reducción del volumen circulante, generando niveles bajos de sodio en la mácula densa. Esto provoca relajación de las arteriolas aferentes y constricción de las eferentes, elevando la presión en los capilares glomerulares para mantener la filtración. Esta hiperfiltración daña el glomérulo al generar tensiones que deforman la barrera de filtración incluyendo la membrana basal y los podocitos, lo que afecta la función de las células glomerulares, favoreciendo el inicio y la progresión de la enfermedad renal. (25,26,27)

La inhibición de los SGLT2 interviene en este círculo, estos aumentan la entrega de solutos al túbulo distal, activan la RTG, disminuyen la presión intraglomerular y reducen el daño renal por hiperfiltración. Este tratamiento, incluso, causa un detrimento agudo transitorio y reversible de la tasa de filtración glomerular pero que a largo plazo más bien previene este decline. Además, estudios preclínicos indican que estos medicamentos son capaces de preservar la arquitectura normal y la función de la barrera glomerular en pacientes diabéticos. La mejoría en la función renal y/o en la mitigación del estrés renal puede enlentecer de manera indirecta la progresión de la falla cardíaca a través de múltiples vías como el disminuir la activación aferente del sistema nervioso simpático, minimizar la producción de las ROS y aliviar la inflamación. (25)

Es importante mencionar que, si bien es cierto que en pacientes DM2 el uso de iSGLT2 disminuye la hiperfiltración, no se documenta un aumento concomitante en la resistencia renovascular como se esperaría, lo que sugiere un papel de la vasodilatación de la arteriola eferente en lugar de la vasoconstricción de la arteriola aferente. Esta diferencia puede deberse a la gravedad de la enfermedad vascular preglomerular. Además, dado que los beneficios renales de los iSGLT2 son similares en personas con y sin diabetes en los ensayos clínicos, es probable que existan mecanismos adicionales a la activación del RTG, ya que esta activación por sí sola habría favorecido más a los pacientes con DM2 que a aquellos sin DM2. (27)

La activación de RTG depende de la sensibilidad de la mácula densa a la concentración de solutos tubulares por lo que las dietas altas en sal o en proteínas pueden atenuar su activación al aumentar la expresión y actividad de la óxido nítrico sintasa en la mácula densa. Por su parte, el uso de bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona potencian la RTG. También, existen adaptaciones que ocurren con el tiempo con el uso de estos fármacos, y es que después de aproximadamente tan solo 10-12 días de su inicio se observa una relajación parcial del tono de la RTG con una disminución en la concentración luminal de solutos ya que el bloqueo proximal de SGLT2 se acompaña de un aumento compensatorio en la reabsorción de glucosa mediada por SGLT1; además de esto, SGLT2 detecta el aumento de la glucosa luminal y estimula la actividad de la óxido nítrico sintasa atenuando la vasoconstricción aferente inducida por la RTG. (27)

La menor reabsorción de sodio secundaria al uso de iSGLT2 no está limitada al descenso en la actividad del transportador como tal, también se debe al efecto de inhibir el intercambiador Na^+/H^+ como se explica en el apartado de control electrolítico. (25)

Para los adultos mayores que están en buen estado de salud o aquellos que se consideran moderadamente frágiles, es probable que los beneficios se logren dentro de su esperanza de vida anticipada. Sin embargo, para las personas con fragilidad severa, es poco probable que el beneficio se logre dentro de su esperanza de vida anticipada por lo que se requiere de su manejo individualizado.

Efecto sobre la presión arterial

Los iSGLT2 causan una reducción de aproximadamente 2-5 mmHg en las cifras de presión arterial sistólica (PAS) sin modificación respecto a la edad del paciente tanto en las mediciones diurnas como nocturnas, incluso en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en estadio IIIB independiente de la reducción que cause este medicamento en la HbA1c. Cabe mencionar que esta caída de la PAS, pese a ser significativa y tener sus ventajas

asociadas, no se considera suficiente como para justificar todos los otros beneficios observados con el uso de estos medicamentos. (12,26)

Diferentes mecanismos parecen estar involucrados en la reducción de la presión arterial inducido por los inhibidores de SGLT2 como la reducción en la reabsorción de sodio a nivel de túbulo proximal con el consecuente aumento de la diuresis, la mejoría de la función vascular en términos de rigidez y resistencia, así como por la reducción de peso corporal. (12, 27)

Así, los efectos cardíacos directos de los iSGLT2 incluyen una mejoría de la precarga (natriuresis y diuresis osmótica) y de la poscarga (reducción del volumen y sodio circulantes) al reducir la presión tanto diastólica como sistólica sin provocar un aumento de la frecuencia cardíaca y al reducir la rigidez arterial. Esto llevó a plantear la hipótesis de que estos inhibidores, además de causar natriuresis, reducen la estimulación anómala del sistema nervioso simpático, ya que una baja frecuencia cardíaca está asociada con un menor tono simpático. En estudios con animales, los iSGLT2, reducen los marcadores de la actividad del sistema nervioso simpático, como los niveles de noradrenalina, neuropéptido Y, y disminuyen la inestabilidad de la presión arterial y la sensibilidad a la sal. Los iSGLT2 corrigen la hiperactividad del sistema nervioso simpático durante el sueño y restauran el ritmo circadiano normal de presión arterial. Sin embargo, los mecanismos para causar esta inhibición no están completamente claros. (25,26,27)

En cuanto al efecto dado por la reducción en la reabsorción de sodio; la presencia de glucosa y este electrolito no reabsorbidos en el túbulo estimula diuresis osmótica y como consecuencia de esto las concentraciones de sodio y cloruro son menores en el líquido tubular inhibiendo al cotransportador NaK2Cl que es el que consume la mayor cantidad de ATP producido por la fosforilación oxidativa en el epitelio tubular renal para extraer Na fuera de la célula hacia la membrana apical; con esto previene la reabsorción de sodio en el asa de Henle y disminuye la demanda energética. Esto causa que se reduzca el volumen plasmático y el contenido total de sodio corporal. (12,25)

Elevación del hematocrito

Además de mejorar la utilización de sustratos energéticos mediante la cetogénesis, los inhibidores de SGLT2 pueden aumentar la entrega de sustratos energéticos, reducir el consumo de oxígeno y disminuir el daño renal inducido por hipoxia. Se ha descrito un aumento de las concentraciones de eritropoyetina y del conteo de reticulocitos llevando a un aumento en los valores de hemoglobina y hematocrito con efectos favorables en la función mitocondrial de los cardiomiocitos, la proliferación celular, la inflamación y la angiogénesis.

Estas modificaciones pueden mejorar la función mitocondrial, promover la angiogénesis y reducir la inflamación. (12, 25)

La eritropoyetina es sintetizada en la corteza renal por medio de los fibroblastos productores de eritropoyetina. Curiosamente, la mejora en la oxigenación cortical renal observada en un ensayo en pacientes con DM2 ocurrió sin aumento en la perfusión cortical o en la entrega de oxígeno, lo que sugiere que la inhibición de SGLT2 mejora la oxigenación bloqueando la reabsorción de solutos en el túbulo proximal, que consume mucho oxígeno, en lugar de aumentar el suministro de oxígeno. Por esto, se cree, que el aumento en el hematocrito se debe a que en pacientes con diabetes mellitus, por el aumento en el consumo de oxígeno durante el proceso de reabsorción de glucosa, que se encuentra alterada, se produce una hipoxia tubulointersticial y un aumento del estrés oxidativo por el excesivo gasto energético que esto implica llevando a los fibroblastos corticales a transformarse en miofibroblastos que no producen eritropoyetina. Los iSGLT2 alivian esta hipoxia al disminuir la carga de trabajo mejorando la producción de eritropoyetina al revertir la transformación de los fibroblastos con la restauración de la capacidad de producción de eritropoyetina. (12,25,26)

Esta elevación del hematocrito que se describe de hasta 2-4% causa un aumento del aporte de oxígeno tisular que induce protección miocárdica; todo esto relacionado con un decline en la tasa de mortalidad cardiovascular, pero se encuentran influenciados por el grado de disfunción renal de cada paciente. En este sentido, se destaca el beneficio de utilizar en pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica en estadios II y III, sin observarse estos efectos beneficiosos en pacientes con insuficiencia renal grave. (12)

Otro de los posibles mecanismos podría ser el fenómeno de hemoconcentración secundario a los efectos diuréticos de los iSGLT2, así como la modulación de la hiperactividad simpática. La hiperactividad del sistema nervios simpático asociada con la enfermedad renal crónica, contribuye a su progresión y es un marcador de mal pronóstico. Los iSGLT2 mitigan la retención de sodio que acompaña la activación del sistema simpático y actúan directamente sobre la modulación del sistema simpático, aunque el mecanismo por el que lo logran aún no se encuentra completamente esclarecido. (27)

La activación anormal del sistema renina-angiotensina-aldosterona, las señales aferentes excitatorias provenientes de los riñones dañados, la inhibición de los efectos simpaticolíticos y vago-tónicos del óxido nítrico, y el aumento del estrés oxidativo son algunos de los mecanismos que aumentan el tono simpático. La estimulación del sistema nervioso simpático favorece la reabsorción de sodio en los túbulos proximales, regula al alza la expresión de SGLT2, aumenta la translocación de SGLT2 a la membrana celular y activa el intercambiador NH3. (25)

Mecanismos anti apoptóticos y anti fibrosis

Como se mencionó, la hiperglucemia sostenida es responsable de la formación de AGEs de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos con el desarrollo de la cascada de inflamación que culmina en apoptosis y fibrosis. A esta se le une la leptina a favorecer la producción de citocinas inflamatorias. En este caso, los iSGLT2 pueden cambiar la respuesta inflamatoria en diferentes células tanto renales como de otros tejidos por varias vías moleculares interviniendo en el estrés oxidativo con la reducción en la sobrecarga de calcio mitocondrial, la producción de citocinas inducidas por hiperglicemia, la activación del sistema renina angiotensina, en la acción del sistema inmune y la inflamación relacionada a la obesidad. Interviene además en la normalización de la mitofagia y la reducción de la apoptosis, así como en el aumento en la producción de ATP. (1,28)

Efecto sobre óxido nítrico

La sobreexpresión de la sintasa de óxido nítrico inducible (iNOs) induce una reducción en las actividades de diferentes proteínas que inhibe la respuesta proteica y conduce a la acumulación de proteínas desestabilizadas en el miocardio, así como a un aumento de la apoptosis de los cardiomiocitos. Los inhibidores de SGLT2 pueden inhibir la expresión de la sintasa de óxido nítrico inducible y activar la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS), esto provoca un aumento de la expresión de estas proteínas mencionadas y un aumento de la fosforilación en el músculo cardíaco, mejorando así la función endotelial, aumentando la biodisponibilidad de óxido nítrico y, en consecuencia, atenuando la rigidez arterial, así como una posible mejoría en el estrés de la pared del vaso. (6)

Efectos sobre hemostasis metabólica (disfunción endotelial)

Vía de AMPK y mTOR: Se ha demostrado que la disfunción endotelial, que se caracteriza principalmente por una disminución en la biodisponibilidad del óxido nítrico, es una etapa temprana en el desarrollo de la aterosclerosis. La sobreexpresión de moléculas de adhesión y citocinas proinflamatorias interrumpe la capacidad normal del endotelio para facilitar la dilatación vascular. En este aspecto, otro de los objetivos de los iSGLT2 es la AMPK, enzima que actúa como regulador de la homeostasis metabólica, promoviendo el catabolismo e inhibiendo el anabolismo. Esta tiene efectos protectores sobre las mitocondrias y reduce la inflamación, apoptosis y fibrosis. Además, se han encontrado que mejoran la dilatación mediada por el flujo, lo que indica su impacto favorable en la función endotelial. Se ha planteado la hipótesis de que los iSGLT2 tiene un efecto directo sobre la AMPK para reducir la actividad de mTOR, quinasa serina-treonina que integra señales nutricionales como la glucosa y los aminoácidos para estimular el anabolismo y suprimir la autofagia en un estado

de exceso calórico. Múltiples estudios demuestran la activación de AMPK como sensor de baja energía intracelular que activa la autofagia al inhibir mTORC1 al restaurar el equilibrio AMP/ATP a favor de AMP al suministrar ATP a las células deficientes en energía, se supone este es uno de los mecanismos por los que los iSGLT2 tienen sus efectos positivos en la estructura cardíaca y la microvasculatura. (10,25,27)

Estos efectos, potencialmente, pueden mejorar la función de barrera del sistema vascular a través de la fosforilación de la eNOS y la reducción o inhibición de la progresión de lesiones microvasculares o arterioescleróticas en las células endoteliales coronarias y musculares lisas vasculares. Todos estos factores contribuyen a una reducción de la activación del cuerpo carotídeo (grupo de quimiorreceptores que detecta cambios en la composición sanguínea y regula la respiración, el ritmo cardíaco y la presión arterial), secundario a la reducción de la sobreestimulación que podrían aumentar la actividad simpática y otros mecanismos que exacerban la insuficiencia cardíaca. Por esto, la reducción de la actividad del cuerpo carotídeo podría contribuir a la mejora de la función cardiovascular, disminuyendo las cargas hemodinámicas y el estrés en el sistema cardiovascular. (1)

Se ha descrito recientemente el papel protector de la empaglifozina en la vía AMPK/ULK1/mitofagia así como su función en la microvasculatura cardíaca. A su vez, se descubrió que la ipraglifozina tiene la capacidad de prevenir la disfunción endotelial, en este caso relacionado con el estrés oxidativo y, en estudios de cultivo de células endoteliales, la hiperglucemia provoca la inactivación del eje AMPK/SIRT1. (1,10)

Durante la privación de glucosa, SIRT1, deacetilasa dependiente de NAD⁺ que actúa como sensor de privación de nutrientes y acelera las vías de activación de la autofagia, y AMPK se estimulan mutuamente para aumentar la autofagia y la biogénesis mitocondrial, la AMPK mejora la función de SIRT1 al aumentar la producción de NAD⁺. SIRT1 también suprime mTORC1 de forma independiente a AMPK. Se ha demostrado un aumento de la expresión de SIRT1 en modelos animales tratados con inhibidores de SGLT2, evidenciando cómo el tratamiento con dapaglifozina restauró los niveles de ambos a nivel celular, lo que sugiere que la modulación de este eje es necesaria para proteger las células del daño endotelial inducido por la hiperglucemia. Además, la modulación de esta vía reduce la apoptosis, la producción de ROS y la inflamación secundarias a hiperglicemia, incluso la proliferación de células musculares lisas vasculares (VSMC) y el desarrollo de la neoíntima después del daño vascular. La deficiencia de SIRT1 agrava el daño renal, mientras que su activación lo mitiga. Por su contraparte, investigaciones indican que la adiposidad puede disminuir la actividad de AMPK y SIRT1 en los adipocitos, aumentar las respuestas inflamatorias y el estrés oxidativo llevando a una remodelación endotelial. (10, 27)

Estrés oxidativo: Las ROS dificultan la fosforilación de sintasas de óxido nítrico por Akt, lo que resulta en la interrupción de la vaso relajación endotelio mediada por el mismo NO.

Fisiopatológicamente también interviene en la hemostasia endotelial la capacidad de los iSGLT2 para disminuir la producción de las ROS así como el disminuir la sobreexpresión de moléculas de adhesión y citocinas proinflamatorias como se mencionó en apartados previos. (10)

En modelos de animales con diabetes tipo 2 y estrés oxidativo inducido, la fosforilación de eNOS fue considerablemente obstaculizada a nivel cardíaco y renal. Esta inhibición fue revertida con el uso de canaglifozina consistente con la influencia en la señalización AMPK/Akt; con esta se documenta una reducción de la inflamación, el estrés oxidativo y la toxicidad por glucosa logrando aumentar la supervivencia de las células endoteliales hiperglucémicas. Este aumento en la fosforilación de eNOS se mostró también con el uso de ipraglifozina y empaglifozina. (10)

Existen otras formas que se deben estudiar más a fondo que podrían intervenir en la hemostasis metabólica con el uso de ISGLTs como su acción directa sobre los microARN, se cree que la dapaglifozina podría mejorar las funciones vasculares y ralentizar el envejecimiento de los vasos sanguíneos en personas con diabetes por medio de la regulación en la expresión de genes específicos. También se ha documentado una mejoría en la viabilidad celular y estimulación en la reposición de ATP en células endoteliales previamente expuestas a una lesión de hipoxia-re-oxigenación con el uso de empaglifozina lo que podría beneficiar la función endotelial. (10,12)

Factores inducibles por hipoxia: Los factores inducibles por hipoxia (HIF) regulan las respuestas celulares a este estresor. La activación de HIF-1 α aumenta la inflamación, la fibrosis y la angiogénesis, mientras que HIF-2 α disminuye la inflamación y aumenta la producción de eritropoyetina y la autofagia. Los inhibidores de SGLT2 suprimen la expresión de HIF-1 α inducida por hipoxia en túbulo proximales y reducen el daño tubular y la fibrosis intersticial. También pueden aumentar la expresión de HIF-2 α a través de un mecanismo dependiente de SIRT1 teniendo un papel directo sobre la inflamación y fibrosis tisular. (27)

Efecto sobre rigidez arterial

Basado en la idea de que la hiperglucemia contribuye a la rigidez arterial, se asoció el uso de iSGLT2 con una mejora en el endurecimiento de la microvasculatura renal; respaldado por evidencia previa que indica que el aumento del grado de fibrosis peri arterial y tubulointersticial en los tejidos corticales, junto con la rigidez aórtica, conducen a la rigidez vascular renal y la albuminuria en pacientes con diabetes. (12,15, 30)

En los pacientes con el uso de iSGLT2 se observan mejoras en los parámetros vasculares (presión arterial sistólica, presión de pulso, amplitud de onda reflejada) asociadas a la rigidez arterial secundaria al mecanismo antiinflamatorio combinado como descrito con

anterioridad, con un valor estadísticamente significativo. Esto se ha repetido en diferentes estudios comprobando una mejoría de la velocidad de onda de pulso cardio-tobillo, braquio-tobillo incluso después de ajustar por factores de riesgo cardiovascular lo que sugiere su efecto sobre la vasculatura. (15)

Suárez y colaboradores con análisis en animales lograron demostrar que con el uso de iSGLT, empaglifozina en su caso, por 6 semanas, se disminuyó la disfunción endotelial y se atenuó la rigidez arterial en ratones envejecidos con disfunción vascular establecida acompañado de una reducción en los diámetros arteriales pasivos y del contenido de marcadores circulantes de estrés oxidativo. Siendo estos cambios independientes de los niveles de presión arterial, el peso corporal y el control de glucosa. Este estudio logró demostrar una relación inversa significativa entre la dilatación mediada por flujo y la velocidad de onda de pulso en individuos mayores, pero no en jóvenes, apoyando la hipótesis de que la disfunción endotelial puede ser un factor determinante de la rigidez arterial relacionada con el envejecimiento, así como la relación de estos y su interacción con un alto riesgo de enfermedad cardiovascular. Por lo que estos inhibidores pueden promover la vaso relajación al inhibir la secreción de citocinas proinflamatorias endoteliales, reducir las ROS en mitocondrias y el citoplasma, y aumentar los niveles de óxido nítrico derivado del endotelio. (6,27)

El estrés de la pared del vaso es un fenómeno hemodinámico asociado con la función dependiente del endotelio y del óxido nítrico, así como con la rigidez. El vaso se debilita con el envejecimiento por el agrandamiento excesivo y es posible que la mejora de la función endotelial impulsada por el estrés de la pared vascular pueda explicar parcialmente el efecto de desrigidización inducido por los iSGLT2. Además, podría existir una conexión entre los iSGLT2 y la endotelina-1, un potente vasoconstrictor que, análisis post hoc de ensayos clínicos sugieren que los iSGLT2 podrían reducir los niveles de endotelina-1 y mitigar la retención de líquidos observada con los antagonistas del receptor de endotelina. (6,10,27)

Estructuralmente la reducción en la rigidez arterial no se asocia a cambios en el contenido de elastina/colágeno en el vaso más si se documentó una reducción en el contenido de F-actina y P-cofilina, con un probable efecto en las células vasculares de musculo liso como un mecanismo adicional para la disminución de la rigidez arterial en el modelo de envejecimiento. (6)

La dapaglifozina disminuye la tasa de activación de la cascada de la inflamación, incluyendo la IL1- β logrando un efecto antiinflamatorio y anti fibrótico, independientemente de la reducción de los valores de glucosa según estudios realizados en animales. Sin embargo, se argumenta que la canaglifozina es el único inhibidor de SGLT2 que activa la AMPc y reduce el estado proinflamatorio al disminuir la concentración de quimiocinas y citoquinas sin interferir con las vías de señalización de IL1- β . Por su parte, la empaglifozina ha demostrado

reducir la expresión de IL-6, IL1- β , TNF- α y la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1) en los macrófagos. Estos efectos se observan como resultado de la exposición a LDL oxidada; disminución de los niveles de intermediarios que intervienen en la peroxidación lipídica y en las vías de biosíntesis de especies reactivas de oxígeno. Esto ejemplifica la disrupción que producen los iSGLT2 en el ciclo de obesidad e inflamación. (5,6,10,15)

Efectos en Autofagia y Estrés

La autofagia es el proceso mediante el cual se mantiene el equilibrio de la homeostasis celular tras la eliminación de sustancias potencialmente peligrosas y el reciclaje de componentes celulares como una respuesta adaptativa al estrés metabólico, incluida la hipoxia. Como se mencionó previamente, las vías de inducción de la autofagia implican la activación de la AMPK, la sirtuina-1 (SIRT1) y los factores inducibles por hipoxia (HIF-1). Según estudios experimentales, los inhibidores de SGLT2 pueden activar todas estas vías en varios tejidos y células incluidos riñones, páncreas, hepatocitos, células endoteliales microvasculares cardíacas, cardiomiocitos y adipocitos. La interacción de todos estos mediadores puede estimular la autofagia de manera individual y sinérgica. (10,11,12)

Dependiendo del grado de activación o polarización, los macrófagos tisulares se clasifican como macrófagos M1 (activados clásicamente, proinflamatorios) o macrófagos M2 (activados alternativamente, antiinflamatorios). La polarización M1/M2 de los macrófagos es un proceso muy dinámico, y bajo ciertas circunstancias fisiológicas y patológicas puede revertirse. Los macrófagos polarizados como M2 producen citocinas antiinflamatorias, como la IL-10 y antagonistas del receptor de IL-1. Sin embargo, en el tejido adiposo de personas obesas, la producción de estas citocinas disminuye. La empagliflozina reduce la inflamación en modelos de ratones obesos alimentados con una dieta rica en grasas, logrando atenuar la resistencia a la insulina asociada con la obesidad al polarizar los macrófagos M2 del tejido adiposo. Al controlar el reclutamiento de macrófagos y el estado M1/M2, esta desempeña un papel crucial en abordar la inflamación del tejido adiposo y la resistencia a la insulina asociadas con la obesidad. La empagliflozina, además, redujo los niveles plasmáticos de TNF, suprimió la acumulación de macrófagos polarizados como M1, indujo la expresión del fenotipo antiinflamatorio M2 en el tejido adiposo blanco y en los macrófagos hepáticos, y previno la inflamación crónica inducida por la obesidad en ratones con la dieta rica en grasas. (3,10)

Como se puede interpretar, al igual que los pilares del envejecimiento están interconectados a través de múltiples vías que actúan de forma sinérgica, los inhibidores de SGLT2 impactan en varios aspectos del deterioro funcional, estructural y metabólico. Esto permite no solo prevenir la aparición de complicaciones, sino también revertir algunas de las ya presentes en determinados aspectos.

Evidencia clínica y preclínica

Los inhibidores del SGLT2 representan una opción de tratamiento efectiva e innovadora, particularmente en adultos mayores. Estos tienen un mecanismo de acción independiente de la secreción de insulina, permitiendo su uso en cualquier etapa de la enfermedad por diabetes mellitus tipo 2 al demostrar efectividad en el manejo de las complicaciones a mediano y largo plazo relacionadas a esta patología, y con beneficios reportados a nivel clínico de inicio temprano. (5,7,12,25)

Pueden usarse tanto a modo de prevención primaria como secundaria, siendo los beneficios cardiorrenales variables según la presencia o ausencia de enfermedad cardiovascular establecida, pero con una disminución en el riesgo de lesión renal aguda, así como de otros desenlaces renales importantes de hasta un 30-50% por al menos 2 a 3 años de uso en pacientes con enfermedad renal crónica con o sin diabetes mellitus. (15,27)

Han demostrado una notable reducción en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, ya sea de forma aislada o combinada con la mortalidad cardiovascular, tanto en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con alto riesgo cardiovascular como en aquellos con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y preservada, independientemente de la presencia de diabetes. Son los únicos agentes reductores de glucosa que pueden disminuir significativamente el riesgo de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 por lo que se consideran parte de un enfoque preventivo y curativo para esta patología tanto en pacientes diabéticos o no. Por lo tanto, los iSGLT2 pueden representar una estrategia terapéutica interesante en pacientes mayores con diabetes mellitus, especialmente en aquellos con o en riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. A continuación, se describirá su respaldo científico. (15,27,31)

Evolución de la evidencia de los iSGLT2

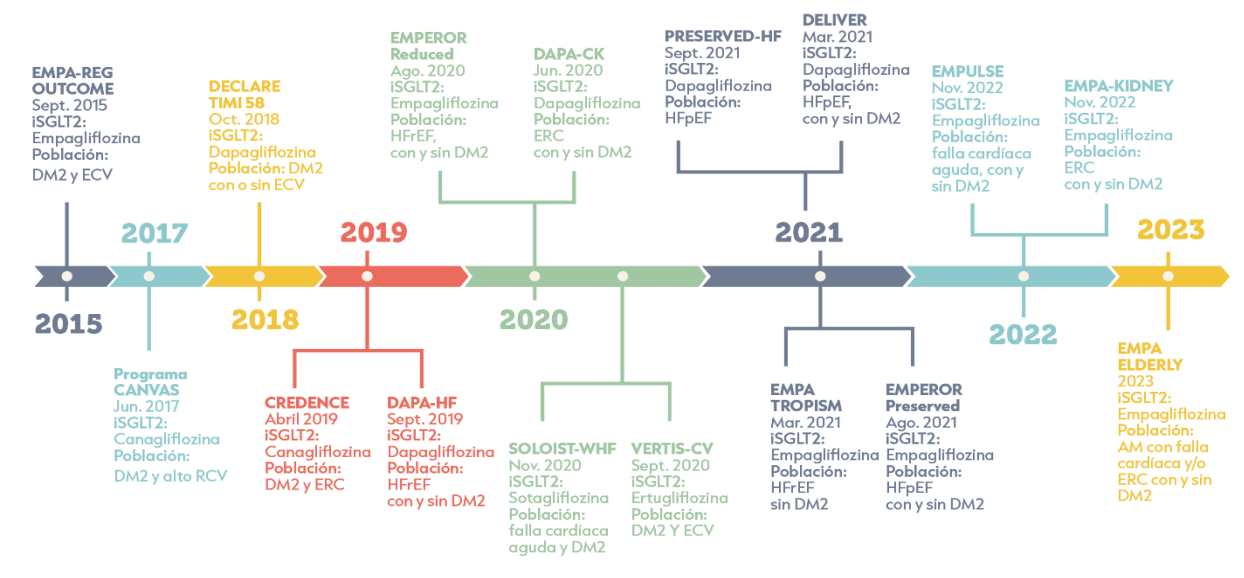


Figura 1. Línea del tiempo sobre la evolución de la evidencia de los iSGLT2. AM, adulto mayor; DM2, diabetes mellitus tipo 2; ECV, enfermedad cardiovascular; ERC, enfermedad renal crónica; HFpEF, falla cardíaca con fracción de eyección preservada; HFrEF, falla cardíaca con fracción de eyección reducida; RCV, riesgo cardiovascular.

Diabetes Mellitus

El primer iSGLT aprobado por la FDA como agente anti hiperglucémico para pacientes con DM2 fue la canaglifozina en el año 2013, seguido por dapaglifozina en 2014 y ertuglifozina en 2017 al demostrar efectos de reducción de la glucosa independientes de insulina a partir de la glucosuria por inhibición renal del cotransportador de glucosa como mecanismo principal lo que le confiere su capacidad anti hiperglucémica con bajas tasas de hipoglucemia. Tras su aprobación para el tratamiento de la T2D, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) exigió estudios de resultados cardiovasculares para evaluar el riesgo CV de estos agentes. (25,32)

Tanto el estudio EMPA-REG OUTCOME como el programa CANVAS, con el uso de empaglifozina y canaglifozina respectivamente, demostraron una reducción promedio en el porcentaje de HbA1c de 0.5-0.75% a las 26 semanas, siendo este descenso más pronunciado en aquellos pacientes con niveles iniciales más altos de HbA1c; beneficios que se mantuvieron durante el seguimiento de 3 y 6 años en ambos estudios. (33,34)

El estudio EMPA-ELDERLY, en adultos mayores japoneses, redujo los niveles de HbA1c con el uso de empaglifozina en comparación con placebo en -0.57% (IC 95% -0.78 , -0.36 ; $p < .0001$), y fue consistente sin importar la edad, el género, el tiempo desde el diagnóstico, la TFGe o el índice de masa corporal (IMC). Inclusive, este describe que más del 50% de los participantes que recibieron empaglifozina alcanzaron el objetivo de HbA1c y que ningún participante tratado con empaglifozina necesitó terapia de rescate para el manejo de la hiperglucemia. (35)

Pese a esta disminución modesta en el control de la hiperglucemia, los beneficios cardiovasculares y renales fueron sustanciales, sugiriendo que los efectos de los iSGLT2 van más allá del control de la glucosa. Esto posiciona a estos medicamentos como un tratamiento clave no solo para el control glucémico, sino también para la protección cardiovascular y renal, independientemente del estado diabético. (25)

Insuficiencia Cardíaca

El primer ensayo clínico de relevancia, ideado para evaluar específicamente los resultados cardiovasculares reportados con inhibidores de SGLT2, en este caso con empaglifozina, fue el EMPA-REG OUTCOME (*Empaglifozin Cardiovascular Outcomes and Mortality in Type 2 Diabetes*), publicado en 2015. Este emparejó a pacientes diabéticos con alto riesgo de eventos cardiovasculares, con diferentes dosis de empaglifozina (10 mg o 25 mg) versus placebo. Demostró una reducción significativa del punto fuerte primario compuesto que constó de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal, en pacientes diabéticos tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida con una reducción de aproximadamente 38% de la mortalidad cardiovascular y un 14% en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (RR empaglifozina: 0,86; IC 95,02%: 0,74 a 0,99; $P = 0,04$ para superioridad) con heterogeneidad según la edad; beneficio en aquellos pacientes mayores de 65 años, pese a utilizar de base un tratamiento óptimo de impacto cardiovascular y sin una reducción significativa en pacientes menores de 65 años (RR 1.04 (IC 95%: 0.84-1.29). También se determinó que los pacientes del grupo de empaglifozina tuvieron un riesgo significativamente menor de muerte por cualquier causa (32% de reducción del riesgo, RR 0.77; 95% CI, 0.65 to 0.93; $P=0.005$) y de hospitalización por insuficiencia cardíaca (35% de reducción del riesgo relativo, RR 0.65; 95% CI, 0.50 to 0.85; $P=0.002$) en comparación con los del grupo placebo. (5,25,31,33)

De manera similar, en 2017, se reprodujeron estos resultados de disminución de los eventos cardiovasculares y renales en el programa CANVAS que comprende dos estudios complementarios: el *Canaglifozin Cardiovascular Assessment Study* (CANVAS) y el *Canaglifozin Cardiovascular Assessment Study-Renal* (CANVAS-R) que, incluyó a más de diez mil participantes con diabetes mellitus tipo 2 con alto riesgo cardiovascular a recibir

canaglifozina versus placebo. El CANVAS fue el estudio inicial del programa, este dio un seguimiento más amplio de los efectos cardiovasculares, siendo su enfoque principal la evaluación de los efectos de la canaglifozina en la reducción de eventos cardiovasculares mayores (desenlace primario: compuesto de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal = MACE-3), mientras que el enfoque del segundo componente del programa, CANVAS-R, fue evaluar los efectos renales además de explorar la seguridad y tolerabilidad del tratamiento. (5,7,12,34)

Significativamente menos participantes en el grupo de canaglifozina que en el grupo de placebo experimentaron un evento desenlace primario (RR 0,86; IC del 95%: 0,75 a 0,97; $P < 0,001$ para no inferioridad; $P = 0,02$ para superioridad). Los tres componentes del desenlace primario mostraron estimaciones puntuales que sugieren un beneficio, aunque los efectos individuales de estos no alcanzaron significación estadística (muerte cardiovascular RR 0.87; IC 95%: 0.72-1.06), infarto de miocardio no fatal (RR 0.89; IC 95%: 0.73-1.09) y accidente cerebrovascular no fatal (RR 0.87; IC 95% 0.69-1.09)). Además, aunque la secuencia de hipótesis preestablecida para los resultados renales no se considera estadísticamente significativa, los datos sugieren un posible beneficio de la canaglifozina en cuanto a progresión de la albuminuria (RR, 0,73; IC del 95%: 0,67 a 0,79) con mayor efecto en CANVAS-R que en CANVAS; y, en el desenlace compuesto de reducción sostenida en la tasa de filtración glomerular estimada, necesidad de terapia de reemplazo renal o muerte por causas renales (RR, 0,60; IC del 95%: 0,47 a 0,77), así como en el menor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en su subanálisis. (15,25,34)

En la década siguiente, estos hallazgos se han validado por medio de diferentes ensayos con estudios entre poblaciones con distintos factores de riesgo. A continuación, se mencionan los ejemplos más prominentes.

El estudio DECLARE-TIMI 58 (*Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*), en 2018, asignó aleatoriamente más de 17 mil pacientes diabéticos en riesgo o con enfermedad arterial aterosclerótica conocida para recibir dapaglifozina o placebo. De estos, más de 10 mil pacientes pertenecían al subgrupo de ausencia de enfermedad aterosclerótica evidente, un grupo para el que anteriormente no se disponía de datos definitivos sobre los efectos de los iSGLT2. (15,13,23)

El desenlace primario de seguridad fue el compuesto de eventos cardiovasculares mayores (MACE); los desenlaces primarios de eficacia fueron MACE y un compuesto de muerte cardiovascular o hospitalización por insuficiencia cardíaca; los secundarios incluyeron compuesto renal y muerte por cualquier causa. En el análisis del desenlace primario de la dapaglifozina esta cumplió con el criterio predefinido de no inferioridad en comparación con placebo respecto a los MACE (límite superior del IC del 95% < 1.3 ; $P < 0.001$ para no inferioridad), sin embargo, en los análisis primarios de eficacia la dapaglifozina no redujo la

tasa de MACE con 8.8% en el grupo de dapagliflozina versus 9.4% en el grupo placebo (RR, 0.93; IC del 95%: 0.84 a 1.03; P = 0.17) pero si redujo la tasa de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca (4.9% vs. 5.8%; RR, 0.83; IC del 95%: 0.73 a 0.95; P = 0.005), lo que refleja una menor tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca. Este último compuesto impulsado principalmente por una disminución en el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (RR, 0.73; IC del 95%: 0.61 a 0.88) ya que en el caso de la mortalidad por todas las causas se demostró una no inferioridad respecto a placebo más sin lograr una reducción significativa en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (RR, 0.98; IC del 95%: 0.82 a 1.17). En estudios post hoc se encontró que redujeron el riesgo relativo en mayor medida en pacientes menores de 65 años que aquellos mayores, pero sin diferencias significativas entre los subgrupos. (15,13,23,25)

Es importante mencionar que en el caso de estos estudios casi la mitad de los pacientes fueron pacientes mayores de 65 años, pero sin consideración de la fragilidad. Con una protección cardiovascular observada similar entre los individuos mayores en relación con los más jóvenes. (13)

En cuanto a pacientes con falla cardíaca, ya sea diabéticos tipo 2 o no, 6 ensayos principales de resultados cardiovasculares reclutaron pacientes con este diagnóstico: dos de ellos con falla cardíaca con fracción de eyección reducida (DAPA-HF y EMPEROR-Reduced), dos con falla cardíaca con fracción de eyección preservada (EMPEROR-Preserved y DELIVER) y uno que incluyó ambos tipos (SOLOIST-Whf) que se mencionarán a continuación. (31)

También, en vista de los hallazgos en los ensayos previos y el franco beneficio en pacientes diabéticos cuyo mecanismo de acción incluía factores fuera del control glicémico, se decide incluir en la población de estudios a pacientes no diabéticos en aras de determinar el potencial beneficio cardiovascular y renal en estos pacientes.

En 2019 se desarrolla el estudio DAPA-HF (*Dapagliflozina and Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure*). Este es el primer estudio clínico internacional, multicéntrico, de grupos paralelos, randomizado y doble ciego diseñado para evaluar el efecto de dapagliflozina en pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección reducida (fracción menor o igual al 40%) y clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) II-IV que incluyó pacientes diagnosticados y en tratamiento óptimo de falla cardíaca, tanto diabéticos como no diabéticos con una amplia muestra de pacientes mayores de 65 años. Este estudio reafirma la reducción del compuesto de muerte cardiovascular y deterioro de falla cardíaca comprendiendo este último la visita a servicios de emergencia u hospitalizaciones por esta razón con mayores beneficios absolutos en pacientes adultos mayores, con un beneficio absoluto del uso de dapagliflozina mayor en aquellos con edad mayor o igual a 75 años (RR 0.74; IC 95%: 0.65-0.85). De la mano con esto, una menor cantidad de estos pacientes de mayor edad se encontraban recibiendo terapias modificadoras de la enfermedad, lo que también amplifica el beneficio del uso de dapagliflozina. (5,15,36,37)

Además, el beneficio de reducción de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca se dio en mayor medida en pacientes con fracción de eyección reducida que en aquellos con fracción de eyección preservada, lo que se explica por reducciones significativas en la muerte cardiovascular (RR 0.81; IC 95%: 0.67-0.98) y en la mortalidad por todas las causas (RR 0.83; IC 95%: 0.71-0.97) en estos pacientes, ya que en la población sin fracción de eyección reducida conocida no se observó un beneficio significativo en la mortalidad con el uso de dapaglifozina en este ensayo principalmente porque no incluyó específicamente a pacientes con esta característica. (5,15,36,37)

En general, este estudio permite la extensión del rol terapéutico de los inhibidores de SGLT2 a pacientes no diabéticos al mantener una reducción significativa del objetivo primario. (5,12,15,25,30)

También permitió evidenciar la mejora significativa para estos pacientes en el estado de salud relacionado con la insuficiencia cardíaca en términos de función física, síntomas y calidad de vida de acuerdo con un cuestionario validado y aplicado desde etapas precoces del estudio. Este reveló los beneficios que emergen de manera temprana y que se mantienen a largo plazo, independientemente del estado de salud previo al inicio del tratamiento. Además, demostró que el perfil de riesgo beneficio de este fármaco fue favorable tanto en jóvenes como adultos mayores. (13,36,37)

En 2020, el EMPEROR-Reduced (*Empagliflozin outcome trial in Patients With chronic heart Failure With Reduced Ejection Fraction*) enlistó a pacientes con falla cardíaca en estadio NYHA II-IV con fracción de eyección reducida (menor o igual 40%) recibiendo tratamiento óptimo, con y sin diagnóstico de diabetes mellitus para evaluar la eficacia de empaglifozina versus placebo. De este se obtienen resultados consistentes con aquellos del estudio DAPA-HF; con una reducción sostenida y estadísticamente significativa del objetivo primario (muerte por causa cardiovascular u hospitalización por falla cardíaca (RR 0.75; IC 95%: 0.65-0.86)) en el grupo de empaglifozina en comparación con placebo independientemente del estado diabético. Este beneficio proviene por de la reducción de hospitalizaciones por falla cardíaca RR 0.70 (IC: 95% 0.58-0.85), mientras que la mortalidad por causa cardiovascular no alcanzó significancia estadística RR 0.92 (IC 95%: 0.75-1.12). La reducción del objetivo primario fue independiente del tratamiento crónico concomitante de los pacientes involucrados, lo que sugiere un efecto protector de la empaglifozina sobre el tratamiento para falla cardíaca, así como la seguridad de su uso conjunto. (12,25,38)

Tanto el DAPA-HF como el EMPEROR-Reduced comparten similitudes como el comprobar que incluso los pacientes con disfunción ventricular izquierda y pacientes no diabéticos se benefician de la terapia. Se diferencian en que DAPA-HF fue más grande y mostró una reducción en la mortalidad y por todas las causas con dapaglifozina; también hubo

diferencias con un menor promedio de fracción de eyección, un mayor NT-proBNP y mayor decline de la función renal de los pacientes en el EMPEROR-Reduced. (12,15,38)

Más recientemente, en 2021, hallazgos del estudio EMPATROPISM (*Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction*) reafirman la eficacia en pacientes no diabéticos. Este estudio halló una asociación con el remodelado inverso del ventrículo izquierdo (reducción en el volumen extracelular -1.25% vs 0.24% en el grupo placebo con un valor de $P < 0.01$ y disminución del volumen de matriz -7.24 mL, IC 95%: $-11.59-2.91$); reducción del tejido adiposo epicárdico (-5.14 mL; IC 95%: $-8.36-1.92$ vs -0.75 mL; IC 95%: $-3.57-2.06$ respecto a placebo), disminución de la hipertrofia ventricular -17.8 ± 31.9 g vs. 4.1 ± 13.4 g, para empagliflozina vs. placebo, respectivamente; $p < 0.001$) mejora en la fracción de eyección ventricular izquierda y una estructura menos esférica de este comparado con el placebo (6.0 ± 4.2 vs. -0.1 ± 3.9 ; $p < 0.001$). También, presentaron una optimización de la capacidad funcional evaluadas mediante pruebas de esfuerzo con incremento significativo en el consumo máximo de oxígeno (1.1 ± 2.6 ml/min/kg vs. -0.5 ± 1.9 ml/min/kg para empagliflozina vs. placebo, respectivamente; $p = 0.017$) y la caminata de 6 minutos (81 ± 64 m vs. -35 ± 68 m; $p < 0.001$); también demostró avances en calidad de vida por medio del cuestionario de miocardiopatía de Kansas City (-12 : 21 ± 18 vs. 2 ± 15 ; $p < 0.001$) comparado con placebo en aquellos pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección reducida no diabéticos con el uso de empagliflozina. (3,12,39)

Mientras que la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida puede tratarse con medicamentos que atenúan la sobre activación de los sistemas neuro hormonales endógenos y posteriormente se conoció también su beneficio con los iSGLT2; las opciones terapéuticas para pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada se mantenían limitadas aunque existían, para ese momento, reporte de algunos beneficios con antagonistas de los receptores de mineralocorticoides e inhibidores de neprilisina. Sin embargo, la magnitud de los efectos fue modesta y los beneficios se observaban en subgrupos específicos de pacientes. El efecto de los iSGLT2 no había sido bien estudiado, incluso análisis post hoc de ciertos ensayos con dapagliflozina en diabéticos tipo 2 indicaron que podrían no reducir la incidencia de eventos adversos graves de insuficiencia cardíaca en pacientes con fracción de eyección reducida o al menos no de manera uniforme RR 0.86; 95%: IC 0.60-1.22 versus placebo. (31,38)

Sin embargo, en estos pacientes en un ensayo con sotagliflozina se reportaron beneficios, aunque sin una estimación fiable por un número de eventos muy reducido. Este ensayo comparó el uso de sotagliflozina (SOLOIST-Whf) con placebo en pacientes recientemente hospitalizados por empeoramiento de insuficiencia cardíaca para determinar cómo desenlace primario el número total de muertes cardiovasculares, hospitalizaciones y visitas urgentes por insuficiencia cardíaca, tanto en el primer evento como en los subsiguientes a

los 90 días después del alta (RR 0.54; IC 95%: 0.35-0.82; P = 0.004, y a los 30 días (RR 0.49; IC 95%: 0.27-0.91; P = 0.023). En este, la tasa de eventos del desenlace primario fue significativamente menor en el grupo de intervención, mostrando que la sotaglifozina puede ser una opción eficaz para mejorar los resultados en pacientes con diabetes y reciente empeoramiento de insuficiencia cardíaca independientemente del momento en que se administró la primera dosis. Sin embargo, tiene las limitantes de terminación anticipada además de un tiempo de seguimiento corto. (40)

De igual forma, el uso de ertuglifozina se comparó con el estudio VERTIS-CV demostrando una no inferioridad versus placebo en cuanto a los eventos cardiovasculares adversos mayores (RR: 0.97; IC del 95.6%: 0.85 a 1.11; P < 0.001 para no inferioridad), mas no logró igualar a otros iSGLT2 en superar al placebo en el compuesto del desenlace primario de muerte cardiovascular o hospitalización por insuficiencia cardíaca (RR: 0.88; IC del 95.8%: 0.75 a 1.03; P = 0.11 para superioridad). Pese a esto, los resultados individuales en cuanto a hospitalización por falla cardíaca si fueron consistentes con otros iSGLT2, confirmando su eficacia en este respecto; incluso, en posteriores subanálisis de este se estudia su efecto en primera hospitalización por falla cardíaca, así como muerte cardiovascular sin una reducción significativa en este compuesto, pero si una reducción en la primera hospitalización. (5, 12, 41)

Por esto, se analizó la función de estos medicamentos en pacientes con falla cardíaca preservada, inicialmente en el estudio *Empaglifozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction* (EMPEROR-Preserved) en el que se reclutaron pacientes con falla cardíaca en clase NYHA II-IV y fracción de eyección mayor a 40% para recibir empaglifozina o placebo, en adición a su terapia usual crónica. En este, el uso de la medicación redujo significativamente (21%) el desenlace primario de riesgo combinado de muerte cardiovascular o hospitalización por insuficiencia cardíaca en estos pacientes con (RR, 0.79; IC del 95%: 0.69 a 0.90; P < 0.001), independientemente de la presencia o ausencia de diabetes. Este efecto se debió principalmente a un menor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (29%) en el grupo de empaglifozina (RR, 0.73; IC del 95%: 0.61 a 0.88; P < 0.001). También se logró determinar que redujo el número total de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y prolongó el tiempo hasta la primera hospitalización por esta causa, además, la tasa de disminución de la TFGe fue más lenta en el grupo de intervención -1.25 vs. -2.62 ml/min/1.73 m² por año; P < 0.001. (31,37)

El patrón de beneficios entre EMPEROR-Reduced y el EMPEROR-Preserved es similar, lo que sugiere que los efectos de los iSGLT2 en los eventos de insuficiencia cardíaca no varían significativamente según el fenotipo de la insuficiencia cardíaca. (38)

Posteriormente, en estos pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección preservada y falla cardíaca aguda se desarrolla el estudio PRESERVED-HF (*The SGLT inhibitor dapaglifozin*

in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial). Este mostró mayores mejoras en los síntomas en comparación con el EMPEROR-Preserved aunque su duración fue más corta, lo que podría intervenir en los resultados reportados. Demostró mejorar significativamente los síntomas en 5.8 puntos en el cuestionario clínico aplicado (IC 95%: 2.0-9.6, P = 0.003), las limitaciones físicas en 5.3 puntos (IC 95%: 0.7-10.0, P = 0.026) y la capacidad funcional en el ejercicio (caminata de 6 minutos con un tamaño del efecto de 20.1 metros (IC 95%: 5.6-34.7, P = 0.007)) de los pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección preservada con o sin el diagnóstico de diabetes asociado. Por su parte, el estudio DELIVER (*Blood Pressure and Dapaglifozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction*) confirma que la dapaglifozina reduce el riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular (RR: 0.82; IC 95%: 0.73 a 0.92; P < 0.001), un menor número total de eventos y de carga de síntomas en pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda superior al 40%, con efectos consistentes en aquellos con fracción de eyección mayor o menor a 60%, tanto con o sin diabetes. No se ha demostrado un beneficio cardiovascular en estos pacientes como el de los iSGLT2, con un probable efecto favorable en la función diastólica del ventrículo izquierdo como de sus presiones de llenado, en otras drogas disponibles. (12,42,43)

En 2022, se desarrolla el estudio EMPULSE que recluta pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda mostrando beneficios significativos en los 90 días posteriores a la aleatorización, reduciendo la mortalidad por todas las causas y eventos cardíacos (RR 0.69; IC 95%: 0.45–1.08), y mejorando la calidad de vida de los pacientes en el grupo de intervención (medición de la puntuación en el cuestionario de miocardiopatía de Kansas City con un cambio de 36.2 (IC 95%: 33.3-39) en el grupo de empaglifozina y de 31.7 (IC 95%: 28.8-34.7) en el grupo de placebo. Estos efectos fueron consistentes en pacientes con fracción de eyección reducida o preservada, y en aquellos con insuficiencia cardíaca aguda de novo o crónica descompensada, con o sin diabetes. Además, complementan los resultados previamente obtenidos en los ensayos EMPEROR-Reduced y EMPEROR-Preserved, al centrarse en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda. (44)

En general, los iSGLT2 se han convertido en una nueva clase de droga para la falla cardíaca crónica y más recientemente con reporte de beneficio en falla cardíaca aguda, sin importar la historia de diabetes; con un mecanismo de acción diferente a los antagonistas neuro hormonales en los que se ha basado la terapia previamente. El análisis en conjunto de los estudios mencionados demuestra que la importancia de los inhibidores de SGLT2 radica más allá de los cambios estructurales y funcionales a nivel cardíaco y vascular. Involucra la modificación del riesgo de enfermedades y eventos cardiovasculares y renales, el impacto en la reducción de la esperanza de vida, así como en la calidad de vida de aquellos que las padecen o en riesgo de padecerlas. Su efecto anti proteinúrico es muy evidente en todos los

estudios controlados y este mecanismo podría justificar la reducción de tanto el riesgo cardiovascular como renal en pacientes diabéticos como también se explicará con más detalle más adelante. (3,5,12)

Desde 2020 la FDA (Food and Drug Administration) aprueba el uso de dapaglifozina como el primer iSGLT2 disponible para tratar pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección reducida independientemente de si son diabéticos o no. Como se mencionó, existe evidencia creciente que muestra la reducción del riesgo de complicaciones cardiovasculares graves y la muerte en pacientes en riesgo de eventos cardíacos mayores. Tanto empaglifozina, canaglifozina y dapaglifozina han sido aprobados y licenciados tanto por la FDA como la EMA (European Medicine Agency) para su uso en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida y el control glucémico en DM2; empaglifozina y dapaglifozina ambos tienen aprobación además para su uso en pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección reducida. Ipraglifozina, tofoglifozina y luseoglifozina están aprobados para su uso en Japón. (5, 12,26,28)

Las principales organizaciones médicas —la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), el Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la Asociación Americana de Diabetes (ADA)— recomiendan el uso de inhibidores de SGLT2 en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular, debido a sus beneficios en la reducción de eventos cardiovasculares y hospitalizaciones. (45,46,47)

También se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, independientemente de la presencia de diabetes, por su efecto en la disminución de la mortalidad y hospitalización. En cuanto a pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección preservada sugieren considerar estos fármacos para ralentizar la progresión y reducir eventos cardiovasculares y hospitalizaciones. Estas guías reflejan los efectos cardioprotectores y reno protectores de los iSGLT2, ampliando su aplicación más allá del control glucémico. (45,46,47)

En cuanto a la insuficiencia cardíaca aguda existen diferentes puntos de vista, la ESC sugiere considerar el inicio de iSGLT2 en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda, una vez estabilizados hemodinámicamente, para mejorar los resultados clínicos, haciendo énfasis en la precaución en pacientes con diabetes tipo 2 que tienen riesgo de cetoacidosis diabética, especialmente en aquellos tratados con insulina cuando se reduce la ingesta de carbohidratos o se modifica la dosis de insulina. Sin embargo, enfatiza la necesidad de más estudios para establecer recomendaciones definitivas en este contexto en sus guías de 2021. Por su parte, el ACC reconoce los beneficios de los iSGLT2 en la insuficiencia cardíaca crónica, pero señala que la evidencia en insuficiencia cardíaca aguda es limitada, por lo que recomienda precaución y una evaluación individualizada al considerar su uso en este escenario clínico; y, la ADA recomienda que debiera mantenerse su uso después de la

recuperación de la enfermedad aguda, siempre que no existan contraindicaciones. En la tabla 1, se resumen las indicaciones aprobadas de estos iSGLT2. (45,46,47)

	DAPA-HF	EMPEROR-REDUCED	SOLOIST	EMPEROR-PRESERVED	DELIVER
Droga	Dapaglifozina	Empaglifozina	Sotaglifozina	Empaglifozina	Dapaglifozina
Participantes	4744	3730	1222	5988	6263
TFGe media (ml/min/1.73m ²)	41	48	69.9	49.9	No se reportó
Seguimiento (años)	1.5	1.3	0.76	2.2	2.25
Desenlace primario	Muerte CV o HHF	Muerte CV o HHF	Muerte por causa CV, HHF o visita urgencias	Muerte CV o HHF	Tiempo a primera aparición: Muerte CV, HHF, visita urgencias
Resultados CV	DP: RR 0.74; 95% IC: 0.65-0.85	DP: RR, 0.75; 95% IC: 0.65-0.86	DP: RR, 0.67; 95% IC: 0.52-0.85	DP: RR, 0.79; 95% IC: 0.69-0.90	Alcanzó DP

Tabla 1. Resultados cardiovasculares de ensayos en falla cardíaca para uso de iSGLT. CV: cardiovascular, DP: desenlace primario, HHF: hospitalización por falla cardíaca, RR: riesgo relativo.

Nefropatía

Grandes ensayos controlados con placebo en pacientes con enfermedad renal diabética y albuminuria elevada han demostrado que los inhibidores del sistema renina-angiotensina, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 y el antagonista no esteroideo del receptor mineralocorticoide finerenona, reducen el riesgo de progresión hacia la insuficiencia renal. Sin embargo, a nivel mundial, una cantidad significativa de personas con ERC tienen niveles bajos de albuminuria (es decir, una razón albúmina/creatinina en la orina <300 mg/g) y no tienen diabetes. Por lo tanto, estudiar una amplia gama de pacientes con ERC tiene especial relevancia para la salud pública. (48)

En el año 2018, se desarrolla el *Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation trial* (CREDENCE). Compuesto por pacientes con diagnóstico de DM2 y enfermedad renal crónica albuminúrica (relación albúmina-creatinina entre 300 y 5000 mg/g) en quienes la TFGe se encontrara entre 30 y 90 ml/min/1.73m² y que, además, estuvieran recibiendo bloqueadores del sistema renina-angiotensina; para recibir canagliflozina o placebo. El desenlace primario fue un compuesto de enfermedad renal terminal (diálisis, trasplante o TFGe < 15ml/min/1.73m²), aumento al doble de los valores de creatinina o muerte por causas renales o cardiovasculares. Este ensayo clínico aleatorizado se interrumpió anticipadamente tras un análisis por recomendación del comité de monitoreo de datos y seguridad. (23)

En este estudio la canagliflozina redujo significativamente los eventos renales adversos en un 30% sin diferencias entre los pacientes menores y mayores de 65 años (RR, 0.70; IC del 95%: 0.59 a 0.82; P = 0.00001). Estos efectos fueron consistentes en subgrupos predefinidos y para los componentes renales, así como en la enfermedad renal terminal (RR, 0.68; IC del 95%: 0.54 a 0.86; P = 0.002). De la misma manera, el riesgo relativo compuesto específico renal fue 34% menor en el grupo de canagliflozina (RR, 0.68; IC del 95%: 0.54 a 0.86; P = 0.002) y se obtuvo también, una reducción de riesgo en varios desenlaces secundarios como muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (RR, 0.80; IC del 95%: 0.67 a 0.95; P = 0.01) y una menor tasa de hospitalización por insuficiencia cardiaca (RR, 0.61; IC del 95%: 0.47 a 0.80; P < 0.001). La relevancia clínica se observa en el contexto de que se logró una reducción de riesgo en aquellos pacientes que ya se encontraban recibiendo bloqueadores del sistema renina-angiotensina, únicos aprobados en ese momento para reno-protección; y, además, este estudio incluyó una población de alto riesgo de enfermedad renal mientras tuvo como desenlace primario resultados renales mayores. También se observó que los pacientes tratados con canagliflozina, incluidos aquellos con TFGe reducida al inicio, tuvieron un menor riesgo del desenlace primario y de enfermedad renal terminal, a pesar de las diferencias entre los grupos en los niveles de glucosa, peso y presión arterial. También evidenció protección renal al disminuir el riesgo de lesión renal aguda. Estos resultados contrastan con la reducción aguda inicial de la TFGe con los inhibidores de SGLT2, sugiriendo que el mecanismo beneficioso podría ser independiente del control glucémico. (23,31,32)

Los ensayos DAPA-CKD (*Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease*) y EMPA-KIDNEY (*Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease*) también involucraron pacientes con enfermedad renal crónica, con y sin diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 asociado, demostrando efectos consistentes de los iSGLT2 en los resultados renales en pacientes mayores (DAPA-CKD: RR 0.58; IC 95% 0.43 a 0.77 en mayores de 65 años; EMPA-KIDNEY: RR 0.65; IC 95% 0.52 a 0.81 en pacientes de 70 años o más). (31)

DAPA-CKD asignó pacientes con una TFGe de 25 a 75 ml/min/1.73m² y una relación de albúmina/creatinina urinaria de 200 a 5000 mg/g para recibir dapaglifozina o placebo; para un desenlace primario compuesto de descenso sostenido de la TFG de al menos 50%, insuficiencia renal terminal o muerte por causas renales o cardiovasculares. Los participantes fueron en su mayoría hombres blancos con una edad media de 62 años y una TFG media de 43 mL/min/1.73 m². Alrededor del 67% tenía diabetes tipo 2 y más del 97% recibía terapia con inhibidores del sistema renina angiotensina. En este estudio, el comité de monitoreo de datos recomendó detener el ensayo debido a la eficacia observada durante una mediana de seguimiento de 2.4 años donde los índices de eventos para todos los componentes del resultado compuesto favorecieron a la dapaglifozina. El resultado primario compuesto presentó un RR 0.61; IC del 95%, 0.51 a 0.72; P < 0.001, con un número necesario de tratar (NNT) para evitar un evento primario de 19 (IC del 95%, 15 a 27). El efecto de la dapaglifozina sobre el resultado primario fue consistente en todos los subgrupos preespecificados. (49)

En cuanto a la incidencia de cada resultado secundario también favoreció al uso de dapaglifozina. Respecto al compuesto renal con un RR 0.56 (IC del 95%, 0.45 a 0.68; P < 0.001); para el compuesto de muerte por causas cardiovasculares o hospitalización por insuficiencia cardíaca de 0.71 (IC del 95%, 0.55 a 0.92; P = 0.009), y mortalidad por todas las causas RR 0.69 (IC del 95%, 0.53 a 0.88; P = 0.004). Con un beneficio independientemente de la presencia o ausencia de diabetes. (32, 49)

EMPA-Kidney fue un ensayo clínico controlado con placebo, diseñado para evaluar el efecto del tratamiento diario con empaglifozina en la progresión de la enfermedad renal y cardiovascular, además de examinar el perfil de seguridad del fármaco en una amplia gama de pacientes con enfermedad renal crónica. Incluyó pacientes con TFGe menor a 30 ml/min/1.73m² (aproximadamente de 20- 45 ml/min/1.73m² o de 45-90 ml/min/1.73m² con al menos 200 mg/d de albuminuria) y con bajos niveles de proteinuria medidos por la razón albúmina/creatinina en orina, incluyendo un gran número de pacientes sin diabetes. (48)

La progresión de la enfermedad renal se definió como uno de los siguientes eventos: avance a ESRD, una disminución de la TFGe a <10 mL/min/1.73 m², una disminución ≥40% en la TFG desde el inicio o muerte por causas renales. Los objetivos secundarios incluyeron el compuesto de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte CV, hospitalización por cualquier causa y muerte por cualquier causa. (31, 48)

En esta población, demostró la reducción del riesgo de progresión de la enfermedad renal o muerte por causas cardiovasculares en un 28% (RR 0.72; IC del 95%, 0.64 a 0.82; P < 0.001), sin problemas de seguridad relevantes. Este tratamiento fue eficaz independientemente del estado diabético en un amplio rango de TGF hasta aproximadamente 20 ml/min/1.73m².

Además, disminuyó el riesgo de hospitalización por cualquier causa en un 14% en el grupo de intervención (RR 0.86; 95% CI, 0.78 a 0.95; P=0.003). No se observó un efecto significativo respecto al compuesto de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte por causas cardiovasculares (RR 0.84; IC 95%, 0.67 a 1.07; P = 0.15), tampoco respecto a la mortalidad por cualquier causa (RR 0.87; IC 95%, 0.70 a 1.08; P = 0.21). (48)

Este ensayo aporta evidencia adicional a los estudios previamente mencionados (CREDESCENCE, DAPA-CKD) al mostrar beneficios consistentes en pacientes sin diabetes y con una TFGe menor de 30 ml/min/1.73m². A pesar de que se incluyó una cantidad importante de pacientes con una razón albúmina/creatinina menor de 300 (48.3% del total de pacientes), hubo un número limitado de eventos del desenlace primario en este grupo, ya que la progresión de la enfermedad renal crónica era más lenta en comparación con los pacientes con una razón albúmina/creatinina menor de 300 o más. Análisis exploratorios predefinidos sobre la tasa anual de cambio del TFGe, marcador aceptado de la progresión de la enfermedad renal, mostraron que la empagliflozina ralentizó la disminución del TFGe a largo plazo en pacientes con una razón albúmina/creatinina menor de 300 al inicio, incluyendo a aquellos con una razón menor de 30. (48)

La canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina han demostrado mejorar consistentemente los resultados renales, incluyendo la progresión de la TFGe, la albuminuria y la mortalidad renal. Estos beneficios se observaron en pacientes sin diabetes tipo 2 en estudios con dapagliflozina y empagliflozina, sugiriendo que los efectos pueden deberse a cambios en el retrocontrol tubuloglomerular. La teoría del retrocontrol tubuloglomerular que explica la disminución inicial de la TFGe al iniciar iSGLT2 en el estudio CREDESCENCE se presentó en el 45% de los pacientes tratados con canagliflozina con una reducción aguda de la TFGe >10% en la semana 3, mientras que una reducción >30% fue rara. De manera similar, en DAPA-CKD, el 49.4% de los pacientes con dapagliflozina experimentaron una reducción >10% en la semana 2, y solo el 4.7% tuvo una disminución >30%. Estos cambios no afectaron los resultados clínicos a largo plazo. Se espera una disminución de TFGe del 10% al 30% en aproximadamente la mitad de los pacientes al iniciar un inhibidor de SGLT2, sin efectos adversos a largo plazo. (32)

Al comparar los beneficios de los inhibidores de SGLT2 en ERC, es importante observar las diferencias entre los ensayos. En CREDESCENCE, todos los pacientes tenían DM2 y un riesgo más bajo de progresión de ERC, con una TFGe media de 56 mL/min/1.73 m² y una albuminuria de 923 mg/g, correspondiente a ERC en etapa IIIb A3. En el ensayo DAPA-CKD, aproximadamente el 70% tenía DM2 y todos tenían ERC más avanzada (TFGe media de 41 mL/min/1.73 m² y una albuminuria de 934 mg/g, etapa IIIb A3). EMPA-KIDNEY incluyó un 50% de pacientes con DM2, con TFGe media de 37 mL/min/1.73 m² y albuminuria de 331 mg/g, también en etapa GIIIb A3. Todos los estudios mostraron mejoras en los resultados renales y en el desarrollo de ERC terminal, alentando el uso de estos agentes en individuos

con ERC avanzada para reducir la morbilidad. Se espera que los beneficios cardiovasculares y renales se observen en individuos con ERC (con y sin diabetes) con TFG ≥ 20 mL/min/1.73 m² y UACR ≥ 200 mg/g. La Tabla 3 compara los resultados obtenidos en los ensayos clínicos respecto a desenlaces renales. (23,32,48,49)

La FDA ha aprobado el uso de canaglifozina, empaglifozina, ertuglifozina y dapaglifozina junto a dieta y ejercicio en adultos mayores diabéticos tipo 2 como anti hiperglucemiante. Para la reducción de riesgo de enfermedad renal terminal en pacientes con enfermedad cardiovascular, nefropatía diabética y falla cardíaca a la dapaglifozina, empaglifozina y canaglifozina. En pacientes con enfermedad renal crónica aprobados están la dapaglifozina y canaglifozina. (25,50)

El uso de dapaglifozina no está limitado a pacientes con nefropatía diabética, también está indicado para aquellos con enfermedad renal crónica secundaria a nefropatía isquémica, glomeruloesclerosis focal segmentaria, nefropatía por IgA y nefritis crónica intersticial, aunque es importante acotar que no es una terapia que reemplace el tratamiento inmunosupresor cuando se encuentre indicado. Se demuestra en la Tabla 2 el resumen de indicaciones aprobadas por la FDA de estos medicamentos. (25,50, 51)

ISGLT2	Canaglifozina	Dapaglifozina	Empaglifozina	Ertuglifozina
DM2 no controlada				
HfrEF				
ERC/ Nefropatía DM				

Tabla 2. Indicaciones aprobadas por la FDA para el uso de los agentes inhibidores del cotransportador de SGLT2. DM2, diabetes mellitus tipo 2; ERC, enfermedad renal crónica; HFrEF, falla cardíaca con fracción de eyección reducida. (56)

Incluso, la Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) y la ADA han actualizado sus recomendaciones en pacientes con ERC y DM2, sugiriendo los iSGLT2 como terapia de primaria línea si la TFGe es de al menos 20 ml/min/1.73m² y una albuminuria de 200 o más mg/g sin emitir recomendaciones para pacientes con ERC sin DM2, aunque KDIGO si indica el posible beneficio con su uso. La ADA sugiere un nivel de evidencia menor cuando la albuminuria es normal a 200 mg/g. Para pacientes con ERC sin T2D, aún no se han emitido recomendaciones específicas por parte de estos. También indican que en caso de descenso

de la TFGe a $< 20 \text{ ml/min/1.73m}^2$ después de ya iniciado el tratamiento se puede continuar su uso mientras no amerite uso de terapia dialítica. (11,50, 52,53)

Un metaanálisis que incluyó a más de 90 mil participantes confirmó que los iSGLT2 reducen significativamente el riesgo de progresión de la enfermedad renal en un 23% (RR 0,77; IC 95% 0,70-0,84) con efectos similares en pacientes con y sin diabetes. Con reducciones asociadas al riesgo de diálisis, trasplante renal o muerte por enfermedad renal siendo evidente a diferentes rangos de tasa de filtración glomerular y albuminuria basal. (25, 54)

Un área en debate es el beneficio CV y renal de los inhibidores de SGLT2 en individuos con TFG $< 20 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, en diálisis o con trasplante renal. En un análisis de mortalidad preespecificado de DAPA-CKD, los pacientes en hemodiálisis mostraron una reducción en la mortalidad en el grupo de dapagliflozina. Un estudio reciente evaluó el perfil farmacocinético y la seguridad de dapagliflozina en pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal, confirmando que la dapagliflozina no es dializable y es poco probable que se acumule significativamente en insuficiencia renal. Actualmente, el ensayo RENA-LIFECYCLE está reclutando pacientes con TFG $< 35 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, en diálisis o trasplante, para investigar los beneficios de dapagliflozina en resultados renales y CV en ERC severa. (32,54,55)

Se concluye que además de los beneficios cardiovasculares establecidos de los iSGLT2, los datos aleatorizados respaldan su uso para modificar el riesgo de progresión de la enfermedad y lesión renal aguda, no solo en pacientes con DM2 con alto riesgo cardiovascular sino también en pacientes con enfermedad renal crónica o insuficiencia cardíaca, independientemente del estado diabético, del diagnóstico renal primario o de la función renal. Las guías actuales sugieren suspender temporalmente estos inhibidores en situaciones que predisponen a lesión renal aguda. Sin embargo, investigaciones recientes sugieren que retrasar la reintroducción de SGLT2i tras un episodio de LRA podría ser perjudicial, lo que destaca la necesidad de más estudios para confirmar estos hallazgos y guiar su uso seguro. (57,58)

	CREDESCENCE	DAPA-CKD	EMPA-KIDNEY
Droga	Canaglifozina	Dapaglifozina	Empaglifozina
Participantes	4401	4304	6609
TFGe de inclusión (ml/min/1.73m ²)	30-90	25-75	20-45, o 45-90
TFGe media (ml/min/1.73m ²)	56	43	37.5
Seguimiento (años)	2.6	2.4	Mayor a 3

Desenlace renal	Compuesto de fallo renal, duplicación de creatinina sérica o muerte por causa renal o CV	Primera ocurrencia: decline TFG _e ≥ 50%, fallo renal, muerte causa renal o CV	Primera ocurrencia de compuesto de progresión de enfermedad renal (fallo renal, decline sostenido TFG _e <10 o ≥ 40% o muerte causa renal) o muerte CV.
Resultado renal	RR 0.70; 95% IC: 0.59-0.82	RR 0.61; 95% IC: 0.51-0.72	Detención temprana de estudio por resultados positivos.

Tabla 3. Resultados renales de ensayos con uso de iSGLT2. CV: cardiovascular, RR: riesgo relativo, TFG_e: tasa de filtración glomerular estimada.

Enfoque en Adultos Mayores

La edad vascular es un concepto para estimar el riesgo cardiovascular a una determinada edad. El envejecimiento vascular temprano (EVA) o rigidez arterial es un concepto que incluye cambios prematuros en la estructura y función de las arterias por la acción de factores de riesgo cardiovascular, ambientales, predisposición genética o programación fetal. Por otro lado, el envejecimiento vascular normal se refiere a una rigidez arterial anormalmente baja. Es por esto por lo que, la edad no explica completamente las diferencias en los adultos mayores con diabetes y hay quienes sugieren que puede tener mayor correlación con el grado de fragilidad de cada individuo. (12,15) Aunque el endurecimiento arterial es una consecuencia fisiológica del envejecimiento, existen estudios en la literatura sobre subgrupos que atestiguan la falta de aumentos relacionados con la edad en la presión arterial, las lesiones ateroscleróticas o el endurecimiento vascular. Se han referido a estos como sujetos con arterias aún elásticas y una gran discrepancia entre la edad cronológica y la edad vascular pese a la exposición a los factores mencionados. (15)

Entre estas dos entidades se encuentran los pacientes con envejecimiento vascular saludable, interpretado como una presión arterial y una velocidad de onda de pulso bajas en mayores de 50 años. Aquellos individuos con una edad vascular al menos 6 años menor a su edad cronológica están asociados a un 40% menor de riesgo de eventos cardiovasculares en relación con aquellos con una edad vascular normal pese a la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular. Se acusan diversos mecanismos subyacentes a EVA como una menor longitud de telómeros, la modulación de la actividad de las células endoteliales o la biodisponibilidad de óxido nítrico como se mencionó previamente. (15)

El envejecimiento vascular y la diabetes mellitus están vinculados por el estado inflamatorio, con factores de riesgo comunes. Los inhibidores de SGLT2, el entrenamiento físico, las actitudes de estilo de vida saludables y la restricción calórica proporcionan un papel protector y antiinflamatorio que promueve un envejecimiento vascular normal y también disminuye el riesgo de desarrollo y progresión de enfermedades cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus. (15)

Un metaanálisis de los estudios EMPA-REG OUTCOME, CANVAS y DECLARE-TIMI 58 indicó que el efecto de los iSGLT2 fue consistente en todos los subgrupos de edad con un RR 0.83, IC del 95%: 0.71 a 0.96 para eventos cardiovasculares mayores en pacientes con 65 o más años y de 0.95, IC del 95%: 0.86 a 1.05 en aquellos menores de 65 años, sin diferencia estadística significativa entre los subgrupos ($P=0.15$). De manera similar, estos tres últimos ensayos de resultados cardiovasculares no reportaron diferencias en el compuesto de desenlace cardiovascular mayor (la combinación de hospitalización por insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular) entre pacientes con DM2 de ≥ 65 años y aquellos de < 65 años (RR 0.77, IC 95%: 0.71-0.84). Un efecto similar independiente de la edad también se

reportó en análisis secundarios post-hoc que compararon específicamente el impacto de los inhibidores de SGLT2 en los MACE-3 y en el desenlace compuesto de hospitalización por insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular en pacientes con DM2 en los siguientes grupos de edad: menores de 65 años, entre los 65 y los 75 años y 75 años o mayores, dentro de tres ensayos de resultados cardiovasculares (RR 0.89; IC 95%: 0.83-0.96). (31,59)

Otro metaanálisis, en 2021, evaluó los efectos cardiovasculares de los iSGLT2, así como a los agonistas del receptor de GLP1 en adultos mayores con diabetes mellitus tipo 2 a partir de 11 estudios y más de 93 mil pacientes incluidos. Respecto a los iSGLT2, se evidenció la reducción en los eventos cardiovasculares mayores (RR, 0.90; IC 95%, 0.83-0.98), hospitalización por insuficiencia cardíaca (RR 0.62; IC 95%: 0.51-0.76) y desenlaces renales (RR 0.57; IC 95%: 0.43-0.77), con beneficios más evidentes en mayores de 65 años, pero siendo consistentes aún en mayores de 75 años. (46)

También, en varios estudios observacionales, se documentaron efectos favorables de los inhibidores de SGLT2 en todos los grupos de edad. Al igual que en el ensayo EMPA-REG OUTCOME, algunos estudios encontraron que los beneficios cardiovasculares de los iSGLT2 fueron mayores en pacientes de 65 años o más en comparación con aquellos menores de 65 años. (31,44,60)

Otro metaanálisis reciente se centró en 20 estudios controlados junto a estudios observacionales que evaluaron la eficacia y seguridad de los inhibidores de SGLT2 en pacientes de 65 años o más con insuficiencia cardíaca y DM2. Se encontraron reducciones del riesgo relativo del 19% en la mortalidad por todas las causas y del 20% en la muerte cardíaca en los pacientes que usaban inhibidores de SGLT2. Curiosamente, estos beneficios fueron más pronunciados en los estudios observacionales que en los estudios controlados. En este caso, los investigadores consideraron que la condición clínica de los pacientes en el mundo real suele ser peor que la de aquellos inscritos en los estudios controlados, con peor función renal, mayores casos de fibrilación atrial o flutter así como mayor frecuencia de complicaciones asociadas a su diabetes o su falla cardíaca; esta condición basal más desfavorable podría contribuir a que los inhibidores de SGLT2 brinden mayores beneficios. (31,61)

En 2023 se publica el EMPA-ELDERLY (*Efficacy and safety of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor empaglifozine in elderly Japanese adults with type 2 diabetes: A randomized, double blind, placebo controlled, 52 week clinical trial*), en vista de que algunos estudios sugieren que los iSGLT2 podrían causar pérdida de masa muscular, especialmente en adultos mayores, pudiendo causar sarcopenia y otros han mostrado resultados contradictorios en cuanto a la conservación de la masa muscular. Este estudio evalúa adultos mayores japoneses con diabetes tipo 2 para determinar sus efectos sobre la glucemia, masa y fuerza muscular, rendimiento físico y seguridad con el uso de empaglifozina. En este no se documentaron cambios estadísticamente significativos en la fuerza (-0.3 kg (IC del 95%: -1.1, 0.5)) o masa

muscular (-0.61 kg (IC del 95%: -1.61, 0.39)) con el uso de empaglifozina, mientras que si provocó reducción en el porcentaje de grasa y agua corporal de aproximadamente -1.84 y -0.63 kg, respectivamente. Esto indica que la reducción de peso con empaglifozina en la población envejecida con DM2 es secundaria a la reducción de grasa y agua corporal sin un cambio desfavorable en la masa muscular esquelética ni el rendimiento físico (diferencia ajustada al placebo en reducción de peso de -2.37 kg (IC del 95%: -3.07, -1.68). (35)

Estos hallazgos fueron consistentes en los diferentes subgrupos por edad, sugiriendo un bajo riesgo de pérdida muscular incluso en los más mayores. Además, en este estudio no se reportaron casos de cetoacidosis diabética, hipoglicemia confirmada, amputación de miembros inferiores o debilidad muscular, tampoco se reportaron efectos adversos de depleción de volumen incluso en participantes mayores de 75 años a pesar del descenso en el agua corporal. (35)

Tiene la limitación de haber excluido pacientes con un IMC bajo (menor a 22) y un seguimiento relativamente corto (1 año). Pero en general, permite subrayar la importancia de esta terapia en la reducción de riesgos cardiorrenales en la población adulta mayor diabética sin comprometer la fuerza o la salud muscular. (35)

En general, la reducción del riesgo relativo en los resultados cardiovasculares con los iSGLT2 es similar en pacientes mayores con diabetes tipo 2 en comparación con los más jóvenes. Sin embargo, como el riesgo absoluto de complicaciones cardiovasculares, especialmente la mortalidad cardiovascular y la insuficiencia cardíaca, es mayor en los adultos mayores, la reducción del riesgo absoluto proporcionada por los inhibidores de SGLT2 es mayor en este grupo. Esto sugiere un menor NNT para evitar una complicación cardiovascular grave en personas mayores sobre aquellos de menor edad en términos absolutos, aunque no se proporciona un NNT específico para diferentes grupos de edad. Además, de igual manera los pacientes obtienen con el tratamiento un efecto nefro protector comprobado con la capacidad de reducir la albuminuria, el decline de la filtración glomerular y la progresión a enfermedad renal terminal que amerite diálisis o trasplante, que en los tres ensayos principales demostró esta reducción en los pacientes mayores sin una diferencia significativa al comparar con pacientes más jóvenes. (31)

Aunque los efectos de los iSGLT2 en los eventos cerebrovasculares se encuentran con resultados controversiales, otro beneficio potencial de estos agentes podría ser neuro protección. Esta es una enfermedad que se ve impulsada por la diabetes mellitus, así como también los trastornos cognitivos. Se necesitan más estudios para confirmar los hallazgos, pero estos medicamentos podrían tener algún efecto en la función cognitiva y reducir el riesgo de demencia. (31)

Fragilidad

En el caso particular de pacientes frágiles (independientemente del método de tamizaje que se utilice: ya sea por fenotipo o desempeño físico), se requiere de un abordaje más complejo debido a las múltiples comorbilidades, polifarmacia y el impacto elevado de las posibles complicaciones que suelen asociarse a estos pacientes incluyendo caídas, decline funcional, riesgo de hospitalización o institucionalización, entre otras. Sacar conclusiones en el grupo de pacientes que cumpla los criterios de fragilidad o muy mayores (>75 u 80 años) es difícil también por la falta de datos específicos. (15,27,60)

La fragilidad es una condición multidimensional que lleva a un decline funcional con discapacidad cognitiva y física, es frecuentemente diagnosticada en pacientes adultos mayores con hipertensión y diabetes siendo ambas condiciones asociadas con disfunción endotelial y estrés oxidativo. (61)

Inicialmente existían preocupaciones sobre el uso de estos en adultos mayores por el reconocimiento de posibles efectos adversos; sin embargo, al considerar sus múltiples efectos favorables: la simplicidad de su administración, buena tolerancia y riesgo mínimo de efectos agudos como la hipoglucemia, los inhibidores del cotransportador de sodio glucosa son aceptados como una opción terapéutica adecuada para los adultos mayores conocidos diabéticos o no. Concomitantemente, al reducir el riesgo de la progresión del riesgo cardiovascular, así como de la enfermedad renal asociadas, las recomendaciones para el manejo de la diabetes mellitus prioriza el uso de esta clase de drogas sobre otras terapias anti hiperglucémicas. (5,13,60)

Por medio de análisis post hoc de los estudios DELIVER y DAPA-HF se mostró que los efectos beneficiosos sobre los resultados cardiovasculares fueron consistentes en diferentes niveles de fragilidad con reducción de la mortalidad (RR 0.81; IC 95%: -0.69-0.95), de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (RR 0.69, IC 95%: 0.59-0.81) y muerte cardiovascular (RR 0.80; IC 95%: -0.94-0.69) respecto a participantes de menor edad y con un perfil de seguridad sin diferencias significativas en eventos renales, progresión de insuficiencia renal o aparición de lesión renal aguda. (13,60,61)

Ante lo descrito, llama la atención que en el caso de estos pacientes se ha evidenciado una reticencia en cuanto a la prescripción, tomando en cuenta que los adultos mayores tienen mayor riesgo de insuficiencia cardíaca y renal sobre la población general; con existente evidencia mundial de menor cantidad de prescripciones en relación con otros tratamientos para la DM2. (13,25)

Mone y colaboradores de manera prospectiva estudiaron los efectos de este iSGLT2 en particular comparado con placebo en pacientes diabéticos e hipertensos que cumplieron los criterios de fragilidad, utilizando el los criterios de Fried, al correlacionar sus niveles de glucemia con los resultados obtenidos al aplicar el Montreal Cognitive Assessment (MoCa), así como la relación entre la glucemia y la velocidad de la marcha de 5 metros, cuyos datos arrojaron, a los 3 meses de iniciado el tratamiento, que en el brazo de uso de empaglifozina

se redujo el porcentaje de pacientes con fragilidad de manera significativa (el grupo tratado con empaglifozina al seguimiento de 3 meses de tratamiento incluyó a un 25% de pacientes que cumplían estos criterios, mientras que en el grupo de placebo aún contaba con un 73.3% de pacientes con fragilidad ($p < 0.001$)). Además, a manera de confirmación mecánicamente se realizaron experimentos en células endoteliales humanas para evaluar los efectos a nivel del estrés oxidativo mitocondrial y la permeabilización de células endoteliales humanas por medio del cultivo de estas células en ambientes hiperglucémicos. Los resultados indicaron que el uso de empaglifozina logra disminuir la cantidad de las ROS en las células endoteliales atenuando su producción, también atenúan la permeabilidad endotelial y el estrés oxidativo inducido por las altas concentraciones de glucosa. (28, 62)

Por lo tanto, los inhibidores de SGLT2 representan una opción favorable de tratamiento en adultos mayores frágiles con T2DM, teniendo en cuenta el equilibrio entre riesgos y beneficios. En los adultos mayores, especialmente aquellos con alto riesgo de CVD, insuficiencia cardíaca y falla renal, se pueden preferir los inhibidores de SGLT2 sobre otros medicamentos antidiabéticos, aunque se deben considerar las precauciones individuales de seguridad y recibir educación adecuada sobre los posibles efectos adversos. (60)

Seguridad

Los adultos mayores en general, y principalmente aquellos con diagnóstico de diabetes tienen un riesgo aumentado tanto de eventos cardiovasculares como renales, o bien, ya padecen de estas enfermedades, lo que indica que este grupo poblacional se beneficia de inhibidores de SGLT2. Sin embargo, debido a preocupaciones de seguridad, la edad avanzada reduce la tasa de prescripciones de estos a pesar de que las guías de tratamiento los recomiendan. Además, los adultos mayores suelen estar poco representados en los ensayos clínicos, lo que genera datos insuficientes sobre la eficacia y seguridad en esta población. (29)

Como se mencionó en el apartado anterior, los inhibidores SGLT2 son medicamentos bien tolerados. Diferentes revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios de resultados cardiovasculares sobre la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus 2 categorizados por edad, encontraron que la edad no influye en el perfil de efectividad de los inhibidores de SGLT2 frente al placebo para los mayores de 65 años, donde; empaglifozina y dapaglifozina en aquellos de 65 o más años, canaglifozina en mayores de 75 años y ertuglifozina en mayores de 65 años presentaron perfiles de seguridad favorables con un perfil de eficacia y seguridad similares en diferentes rangos de edad. (5,10,13)

Incluso, el estudio EMPA-ELDERLY, el primer estudio clínico aleatorizado de un inhibidor de SGLT2 en población anciana diabética aumentó la evidencia que respalda su uso al no reportar problemas de seguridad relevantes, con efectos adversos comparables al grupo placebo. (10,35)

A continuación, se mencionarán los principales efectos adversos descritos junto a la evidencia que respalda su seguridad y prevalencia.

Infecciones Urogenitales

El principal efecto adverso asociado en la población general son las infecciones genitales. Los ensayos clínicos indican que los iSGLT2 aumentan de dos a cuatro veces el riesgo de infecciones genitales, afectando del 5-10% de las mujeres que los utilizan. En general, estos son eventos con una intensidad de leve a moderada y suelen responder adecuadamente a la terapia estándar sin necesidad de interrupción de la medicación, son raras las infecciones genitales graves o que conducen a discontinuación del tratamiento. Este efecto adverso no modificó su prevalencia respecto a la edad del paciente, con una tasa similar tanto en individuos mayores como menores de los 65 años, sin lograrse demostrar una interacción basada en la edad para ninguno de los resultados de seguridad evaluados y que serán descritos. (12,59)

Es importante tener en cuenta que, debido a su mecanismo de acción, los inhibidores de SGLT2 provocan acidificación de la orina, y la disuria, especialmente en las primeras semanas, no es necesariamente un indicador de infección. Aunque los datos actuales proporcionan tranquilidad con respecto a la seguridad de los inhibidores de SGLT2 en personas mayores, el mayor riesgo general de algunos eventos adversos debe tenerse en cuenta en esta población por lo que los pacientes deben ser informados sobre la posibilidad de infecciones y a mantener una higiene genital básica además de buscar atención médica en caso de síntomas asociados. (12)

Gangrena de Fournier

Se han reportado casos asociados al uso de iSGLT2, pero no se observó una mayor tasa de aparición en comparación con placebo, lo que hace pensar que podría estar más relacionado con el compromiso inmunitario asociado a la diabetes mellitus. De cualquier forma, se debe tener precaución en caso de presentarse síntomas que hagan sospechar de esta patología, así como educar sobre la necesidad de consultar en caso de algún síntoma de alarma. (5)

Hipoglicemia

Aunque los adultos mayores si tienen un mayor riesgo de presentar esta complicación, la tasa de eventos es baja independientemente de la edad del paciente debido a su mecanismo de acción independiente de la insulina. Los adultos mayores tratados en monoterapia o en combinación con metformina, tiazolidinedionas o inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 tuvieron un riesgo de hipoglicemia similar comparado al placebo. Generalmente, en pacientes con uso crónico de insulina, tramadol y sulfonilureas si requiere una reducción de dosis individualizada de estos medicamentos al adicionar un iSGLT2 además de un monitoreo más cercano al inicio de la medicación. (5,12)

Depleción de volumen

En cuanto a la posibilidad de efectos adversos con relación a depleción de volumen (hipotensión, mareo, hipotensión ortostática, deshidratación, síncope) en el contexto del efecto diurético leve de los iSGLT2, son eventos que se deben prever principalmente en la población envejecida por su susceptibilidad a la pérdida de volumen por cambios en la regulación de líquidos y la reducción de la ingesta de estos, principalmente en aquellos con altos niveles de glucosa circulante, o aquellos mayores de 75 años que utilicen diuréticos de asa en forma concomitante (esta relación no se encontró con el uso concomitante de inhibidores del sistema renina angiotensina), múltiples comorbilidades asociadas, mecanismos vasculares homeostáticos deteriorados, respuesta alterada a la sed y cambios en el equilibrio de agua y sodio que ocurren con el envejecimiento. (13,59)

Al medir la presión arterial, se debe explorar la presencia de una caída postural, y si está presente, se debe tratar al individuo con un objetivo de presión arterial basado en la presión arterial en posición de pie. Al considerar la titulación de las terapias, se debe dar prioridad a la interrupción de los diuréticos. Además de reducir el riesgo de hipotensión postural, la reducción gradual de los diuréticos tiene el beneficio adicional de reducir las anomalías electrolíticas asociadas a estos como la hipocalemia. (13)

El estudio EMPA-ELDERLY evidenció un descenso en la cantidad de agua corporal asociada al uso de iSGLT2, sin embargo, pese a este hallazgo no tuvo un aumento en los eventos adversos asociados a hipovolemia. (35)

Lesión renal

Es esperable, por el mecanismo de acción de esta droga, un descenso transitorio y leve en la tasa de filtración de glomerular estimada al inicio del tratamiento independientemente de la edad del paciente, sin embargo, los adultos mayores si tienden a tener un retorno al basal más lento sobre los pacientes más jóvenes. Este descenso se da por la reducción de la hiperfiltración glomerular característica de los pacientes diabéticos dada por la vasoconstricción de la arteriola aferentes glomerular, el cual es uno de los mecanismos potenciales de protección renal de los iSGLT2. Pese a la seguridad renal y la reducción del riesgo de progresión de enfermedad renal observado con estos fármacos, si se han reportado casos de lesión renal aguda con su uso. Sin embargo, la mayoría de estos casos se observan en pacientes con factores predisponentes como el uso concomitante de diuréticos de asa y antiinflamatorios no esteroideos, así como algún evento de depleción de volumen. La mayoría de estos se resolvieron con la discontinuación del tratamiento sin observarse signos de nefrotoxicidad. (32,59,64)

Si existe la contraindicación de su uso en pacientes con una tasa de filtración glomerular inferior a 20 ml/min/1.73m²; por lo que se recomiendan evaluaciones de la función renal antes de su inicio mas no se recomienda el control periódico de la función renal por el efecto de disminución de la TFGe al inicio del tratamiento que se asocia linealmente con una mejor distensibilidad vascular de las arterias grandes, reflejando así los efectos farmacológicos de los inhibidores de SGLT2 tanto en el lecho vascular renal como en el sistémico. (11,62)

Günes-Altan y colaboradores, en un estudio retrospectivo comparó los efectos de los iSGLT2 con terapias alternativas en pacientes con DM2 y riesgo cardiovascular en el que revela que, aunque la terapia produce una disminución inicial en la TFGe, este descenso no representa un deterioro en la función renal verdadera, sino que se asocia con una mejora en la rigidez arterial medida por la velocidad de pulso. Muestra que la disminución en la función renal verdad y la reducción en la rigidez arterial están correlacionadas, sugiriendo que el impacto de los iSGLT2 en la función renal y vascular refleja mejoras en la circulación sistémica.

Además, se observa que el tratamiento con inhibidores de SGLT2 reduce de forma significativa la presión de pulso, mientras que el tratamiento sin estos inhibidores no muestra cambios similares. Los autores concluyen que la disminución inicial en TFGe con la terapia de iSGLT2 no debe interpretarse como un efecto negativo sobre la función renal, sino como un indicador de beneficios vasculares que podrían mejorar los resultados cardiovasculares y renales en pacientes diabéticos y de alto riesgo cardiovascular. Este hallazgo refuerza el papel de los iSGLT2 en la mejora de la salud cardiovascular a través de mecanismos más allá de su efecto sobre la glucosa. (62)

Un metaanálisis de RCT mostró la disminución en la incidencia de lesión renal aguda en un 16-25% asociada al uso de iSGLT2, siendo replicado en una cohorte observacional. Además, no se logró demostrar un aumento en el desarrollo de este evento adverso en comparación con otros hipoglucemiantes. (HR 0.71; IC 95% 0.65 a 0.76) (59,65)

Fracturas Óseas

Pese a que se observó una incidencia ligeramente mayor de fracturas óseas con canaglifozina en comparación con placebo en el programa CANVAS, no se ha demostrado que exista un aumento independiente en el riesgo de estas. No se ha logrado evidenciar un impacto en marcadores de formación ni resorción ósea, ni en la densidad mineral ósea, así como tampoco en el riesgo de fracturas por fragilidad independientemente del sexo, fragilidad, edad o el uso de insulina en pacientes que se encuentren utilizando iSGLT2. (10,13)

Amputación

Con respecto al riesgo de amputación, la canagliflozina estuvo asociada con un mayor riesgo en el estudio CANVAS y CANVAS-R pero no en el ensayo CREDENCE que también utilizó canagliflozina, ni en otros estudios de otros iSGLT2. En este caso se observó una relación entre la reducción de peso y presión arterial donde un mayor descenso de ambos se asoció a un mayor riesgo de amputaciones, por lo que se propuso que podía deberse al efecto diurético del medicamento que pudiera ocasionar una pérdida de volumen y consecuentemente una disminución en la perfusión tisular llevando a necrosis del tejido. Sin embargo, un metaanálisis que evaluó el efecto de los inhibidores de SGLT2 en la enfermedad arterial periférica y las amputaciones de extremidades inferiores en 27 ensayos controlados aleatorizados informó que no hay evidencia que sugiera que la empagliflozina y la dapagliflozina aumenten el riesgo de enfermedad arterial periférica o amputaciones de miembros inferiores. Sin embargo, no se puede descartar que la canagliflozina pueda estar asociada a un riesgo específico y, por lo tanto, esto debe considerarse al recetarse a adultos

mayores, por esto se necesitan más ensayos clínicos aleatorizados para aclarar este posible riesgo, principalmente en poblaciones de alto riesgo. (10,13,34)

Cetoacidosis

La incidencia de cetoacidosis diabética (CAD) en los ensayos clínicos de inhibidores de SGLT2 con diabetes tipo 2 fue baja y no pareció aumentar con la edad. Un contribuyente significativo a esto es la insulinopenia relativa, y por lo tanto ocurre predominantemente en momentos de enfermedad concomitante con restricciones asociadas en la ingesta de alimentos o deshidratación. Dado que los adultos mayores con DM2 tienen un mayor riesgo de insulinopenia (síntomas osmóticos, pérdida de peso, entre otros) en comparación con los adultos más jóvenes, debido a la mayor duración relativa de la diabetes, esto los pone en mayor riesgo de cetoacidosis euglucémica. De manera pragmática, esto no debería excluir su uso; sin embargo, se debe aconsejar a los adultos mayores que estén bajo tratamiento con un iSGLT2 que lo suspendan en presencia de cualquier enfermedad aguda que cause deshidratación y que busquen asistencia médica si desarrollan síntomas de CAD para que se les puedan determinar los niveles de cetonas. (13,64)

El efecto de los inhibidores de SGLT2 sobre la masa muscular en adultos mayores propensos a la sarcopenia y la fragilidad sigue siendo controversial y muy relevante ya que la pérdida de masa muscular es indeseable en esta población. (13)

Es posible que los inhibidores de SGLT2 provoquen pérdida de masa muscular esquelética junto con reducciones de peso y masa grasa, afectando tanto positiva como negativamente al músculo esquelético. Sin embargo, en 2023 el estudio EMPA-ELDERLY, primero realizado en población adulta mayor investiga propiamente este riesgo y documenta que la pérdida de peso asociada al uso de iSGLT2 se debe a la reducción de la masa grasa y del agua corporal sin un descenso significativo en la masa o fuerza muscular. (35,59)

El 2023 Focused Update de las Guías de la ESC (Sociedad Europea de Cardiología) sobre insuficiencia cardíaca aguda y crónica incorpora nuevos estudios y evidencia que fortalecen las recomendaciones para el uso de los iSGLT2 en los diferentes tipos de insuficiencia cardíaca con un nivel de evidencia IA, sobre otros agentes, especialmente en aquellos con diabetes que también presentan comorbilidades como enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica (condiciones en las cuales los ARNI y MRA tienen recomendaciones más débiles: Clase 2B), pero independientemente de la presencia de diabetes para la reducción del riesgo de hospitalización y muerte cardiovascular. Esto en consecuencia de los efectos protectores a nivel cardiovascular independientes de los efectos anti hiperglucémicos revelados por los ensayos previamente descritos. De la misma forma, para el manejo de la falla cardíaca el Colegio Americano de Cardiología en el consenso de expertos del 2024 para el tratamiento de la falla cardíaca con fracción de eyección reducida recomienda su uso con un nivel de evidencia IA. Asimismo, organizaciones como la

Asociación Americana de Diabetes y el Colegio Americano de Cardiología recomiendan los iSGLT2 como tratamiento estándar en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica, también avalan su uso en pacientes hospitalizados por deterioro de su falla cardíaca, así como su continuación posterior a la recuperación en caso de no tener contraindicaciones. (45,46,47,59,61)

Dado que los adultos mayores con DM2 suelen tener enfermedad cardiovascular o varios factores de riesgo, los beneficios de estos medicamentos pueden ser particularmente significativos en este grupo. Debido a su rápido impacto en condiciones cardiovasculares como en el caso de la insuficiencia cardíaca, sus beneficios pueden hacerse evidentes dentro de las expectativas de vida más cortas típicas de los pacientes de edad avanzada. A la vez, en pacientes mayores sin enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica estos inhibidores también pueden controlar los niveles de glucosa de manera segura y eficaz, en los cuales las guías de tratamiento recomiendan estos medicamentos como agentes antidiabéticos efectivos, superiores a los iDPP4 para el control glucémico con reducciones significativas y comparables de hemoglobina glucosilada en todos los grupos de edad. (45,46,47,59)

Los beneficios en insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular en pacientes mayores son independientes de los niveles de creatinina sérica, según estudios observacionales. Las preocupaciones de seguridad aumentan en pacientes con función renal disminuida, sin embargo, diferentes ensayos como el CREDENCE, DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY han mostrado cómo el beneficio incluye pacientes con nefropatía crónica y aguda, con inclusión de pacientes con TFGe menores a 20 ml/min/1.73m². (25,48,49, 59)

A continuación, en la Tabla 4 se mencionan recomendaciones para determinar, en forma individualizada, el riesgo de cada paciente previo al inicio o la aparición de alguna condición de riesgo que predispone a eventos adversos durante su uso. Es importante reiniciar o revalorar el inicio de la terapia una vez la condición del paciente se ha estabilizado, los niveles de cetonas se encuentren dentro de la normalidad y el paciente logre una ingesta alimentaria por al menos 24 horas si no cuenta con alguna otra contraindicación. (50, 51,58)

Precaución	Pausar-Suspender
Decline de función renal (Poliuria)	TFGe < 20 ml/min/1.73m ²
PAS 95-100 mmHg	Antecedente de CAD y sospecha/condición de hipovolemia
Dietas cetogénicas/baja en calorías	Hospitalización por procedimiento quirúrgico mayor

Uso de diuréticos a altas dosis	Consumo excesivo de alcohol o drogas IV
Antecedente de amputación de miembro	Evento vascular no estabilizado
Historia de EAP	Rápida progresión a uso de insulina (<1 año)
Uso de sulfonilureas y/o insulina	Enfermedad aguda crítica
Hematocrito elevado	Trasplante órgano
Pacientes en riesgo de hipotensión/hipovolemia	Sepsis urinaria o pielonefritis
	Lesión renal aguda en pérdida de volumen

Tabla 4. Recomendaciones sobre uso de los inhibidores del cotransportador de SGLT2. CAD, Cetoacidosis Diabética; IV, intravenoso; TFGe, tasa de filtración glomerular estimada. (50,58)

Recomendaciones

- **Ampliación del Uso de iSGLT2 en Poblaciones de Riesgo:** Dado el impacto positivo demostrado de los inhibidores de SGLT2 en la reducción de la mortalidad cardiovascular y en la ralentización de los procesos de envejecimiento cardiovascular, se recomienda considerar estos agentes como una opción terapéutica prioritaria en poblaciones de alto riesgo, incluyendo pacientes con insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica y aquellos en etapas avanzadas de la diabetes tipo 2.
- **Investigación Continuada en Mecanismos Moleculares:** Si bien los beneficios clínicos de los iSGLT2 están bien documentados, es necesario profundizar en los mecanismos moleculares específicos que explican sus efectos antiinflamatorios, antioxidantes y de protección vascular. La comprensión detallada de estos procesos facilitará la identificación de biomarcadores de efectividad y permitirá el desarrollo de tratamientos combinados más eficaces.
- **Actualización y Consenso en Guías Clínicas:** Las guías clínicas deben reflejar los avances en la investigación de los iSGLT2, tanto en el contexto cardiovascular como en la prevención del envejecimiento celular y sus efectos. La incorporación de estos hallazgos podría optimizar el manejo de la enfermedad cardiovascular y la prevención del envejecimiento patológico en pacientes en riesgo.
- **Educación a Profesionales de la Salud:** Es importante que los profesionales de la salud estén actualizados sobre los beneficios de los iSGLT2 más allá del control de la glucosa, para que puedan implementar estos tratamientos de manera segura y eficaz, monitoreando efectos secundarios y optimizando la adherencia al tratamiento en pacientes con comorbilidades cardiovasculares.
- **Evitar la inercia terapéutica:** que se observa en adultos mayores, ante el temor de los efectos adversos que se puedan presentar en estos. Amplia evidencia respalda su seguridad y reafirma los beneficios que se pueden obtener en pacientes de mayor edad en comparación con aquellos más jóvenes, tanto en mortalidad y riesgo de hospitalizaciones como en la mejoría de la calidad de vida que se les puede ofrecer.

Conclusiones

El paradigma de tratamiento de la diabetes tipo 2 ha cambiado de un enfoque centrado en la glucosa a uno que enfatiza la reducción de la morbilidad y mortalidad. Esto es particularmente cierto en la población mayor, cuya expectativa de vida es más corta y para quienes las tasas de eventos son más altas.

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 han demostrado un impacto significativo en la reducción de la mortalidad cardiovascular y la incidencia de falla cardíaca, beneficiando tanto a pacientes diabéticos como no diabéticos, y a aquellos con o sin antecedentes de falla cardíaca. Estos beneficios se han evidenciado a través de las diferentes fracciones de eyección, consolidándose como una opción terapéutica innovadora. Si bien su uso en escenarios de falla cardíaca aguda muestra resultados prometedores, se requieren más estudios para confirmar estos hallazgos.

Además, los iSGLT2 han demostrado efectos nefro protectores, lo que amplía su utilidad en pacientes con enfermedad renal o en riesgo de desarrollarla. Esta capacidad de proporcionar un beneficio adicional a las terapias convencionales ha llevado a su inclusión en las guías de tratamiento tanto para la falla cardíaca como para la enfermedad renal crónica. En particular, son la primera clase de fármacos en mostrar eficacia mediante estudios randomizados en la falla cardíaca con fracción de eyección preservada.

Finalmente, la evidencia respalda que su efectividad y seguridad se mantienen consistentes, incluso en poblaciones de edad avanzada con un panorama de seguridad comparable al de poblaciones de menor edad, posicionando a los iSGLT2 como una opción segura y eficiente para el tratamiento integral de estas condiciones.

Es de vital importancia tomar en cuenta a los pacientes adultos mayores en terapias que permitan una evolución y control de sus enfermedades crónicas como los son los iSGLT2, evitando caer en inercia terapéutica al contar con estudios de peso que confirman el beneficio en esta población.

Referencias Bibliográficas

1. Guo, J., Huang, X., Dou, L., Yan, M., Shen, T., Tang, W., & Li, J. (2022). Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments. *Signal Transduction And Targeted Therapy*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01251-0> (2)
2. Horvath, S. (2013). DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biology*, 14(10), R115. <https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-10-r115>
3. Cortez, B. N., Pan, H., Hinthorn, S., Sun, H., Neretti, N., Gloyn, A. L., & Aguayo-Mazzucato, C. (2024). Heterogeneity of increased biological age in type 2 diabetes correlates with differential tissue DNA methylation, biological variables, and pharmacological treatments. *GeroScience* 46:2441–2461. <https://doi.org/10.1007/s11357-023-01009-8>
4. Mori, N., & Mook-Jung, I. (2015). Aging mechanisms. En Springer eBooks. <https://doi.org/10.1007/978-4-431-55763-0>
5. Custódio, J. S., Roriz-Filho, J., Cavalcanti, C. A. J., Martins, A., & Salles, J. E. N. (2020). Use of SGLT2 Inhibitors in Older Adults: Scientific Evidence and Practical Aspects. *Drugs & Aging*, 37(6), 399-409. <https://doi.org/10.1007/s40266-020-00757-y>
6. Soares, R.N., Ramírez-Pérez, F.I., Cabral-Amador, F.J. et al. SGLT2 inhibition attenuates arterial dysfunction and decreases vascular F-actin content and expression of proteins associated with oxidative stress in aged mice. *GeroScience* 44, 1657–1675 (2022). <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00563-x>
7. Petr, M. A., Matiyevskaya, F., Osborne, B., Berglind, M., Reves, S., Zhang, B., Ezra, M. B., Carmona-Marin, L. M., Syadzha, M. F., Mediavilla, M. C., Keijzers, G., Bakula, D., Mkrtchyan, G. V., & Scheibye-Knudsen, M. (2024). Pharmacological interventions in human aging. *Ageing Research Reviews*, 95, 102213. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102213>
8. López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2023). Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*, 186(2), 243-278. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.001>
9. Hodes, R. J., Sierra, F., Austad, S. N., Epel, E., Neigh, G. N., Erlandson, K. M., Schafer, M. J., LeBrasseur, N. K., Wiley, C., Campisi, J., Sehl, M. E., Scalia, R., Eguchi, S., Kasinath, B. S., Halter, J. B., Cohen, H. J., Demark-Wahnefried, W., Ahles, T. A., Barzilai, N., . . . Hunt,

- P. W. (2016). Disease drivers of aging. *Annals Of The New York Academy Of Sciences*, 1386(1), 45-68. <https://doi.org/10.1111/nyas.13299>.
10. Schönberger, E., Mihaljević, V., Steiner, K., Šarić, S., Kurevija, T., Majnarić, L. T., Ćurčić, I. B., & Canecki-Varžić, S. (2023). Immunomodulatory Effects of SGLT2 Inhibitors—Targeting Inflammation and Oxidative Stress in Aging. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, 20(17), 6671. <https://doi.org/10.3390/ijerph20176671>
 11. Zelniker, T. A., & Braunwald, E. (2020). Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *Journal Of The American College Of Cardiology*, 75(4), 422-434. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.031>
 12. Palmiero, G., Cesaro, A., Vetrano, E., Pafundi, P. C., Galiero, R., Caturano, A., Moscarella, E., Gragnano, F., Salvatore, T., Rinaldi, L., Calabrò, P., & Sasso, F. C. (2021). Impact of SGLT2 Inhibitors on Heart Failure: From Pathophysiology to Clinical Effects. *International Journal Of Molecular Sciences*, 22(11), 5863. <https://doi.org/10.3390/ijms22115863>
 13. Evans, M., Morgan, A. R., Davies, S., Beba, H., & Strain, W. D. (2022). The role of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in frail older adults with or without type 2 diabetes mellitus. *Age And Ageing*, 51(10). <https://doi.org/10.1093/ageing/afac201>
 14. LeRoith, D., Biessels, G. J., Braithwaite, S. S., Casanueva, F. F., Draznin, B., Halter, J. B., Hirsch, I. B., McDonnell, M. E., Molitch, M. E., Murad, M. H., & Sinclair, A. J. (2019). Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(5), 1520-1574. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00198>
 15. Adam, C. A., Anghel, R., Marcu, D. T. M., Mitu, O., Roca, M., & Mitu, F. (2022). Impact of Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors on Arterial Stiffness and Vascular Aging—What Do We Know So Far? (A Narrative Review). *Life*, 12(6), 803. <https://doi.org/10.3390/life12060803>
 16. Taylor, K. S., Heneghan, C. J., Farmer, A. J., Fuller, A. M., Adler, A. I., Aronson, J. K., & Stevens, R. J. (2013). All-cause and cardiovascular mortality in middle-aged people with type 2 diabetes compared with people without diabetes in a large U.k. primary care database. *Diabetes Care*, 36(8), 2366-2371. <https://doi.org/10.2337/dc12-1513>
 17. Dunlay, S. M., Givertz, M. M., Aguilar, D., Allen, L. A., Chan, M., Desai, A. S., Deswal, A., Dickson, V. V., Kosiborod, M. N., Lekavich, C. L., McCoy, R. G., Mentz, R. J., Piña, I. L., & On behalf of the American Heart Association Heart Failure and Transplantation

- Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and the Heart Failure Society of America. (2019). Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation*, 140(7). <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000691>
18. Dunlay, S. M., Givertz, M. M., Aguilar, D., Allen, L. A., Chan, M., Desai, A. S., Deswal, A., Dickson, V. V., Kosiborod, M. N., Lekavich, C. L., McCoy, R. G., Mentz, R. J., Piña, I. L., & On behalf of the American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and the Heart Failure Society of America. (2019). Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation*, 140(7). <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000691>
 19. Dinesh Shah, A., Langenberg, C., Rapsomaniki, E., Denaxas, S., Pujades-Rodriguez, M., Gale, C. P., Deanfield, J., Smeeth, L., Timmis, A., & Hemingway, H. (2015). Type 2 diabetes and incidence of a wide range of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet*, 385, S86. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60401-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60401-9)
 20. Taylor, K. S., Heneghan, C. J., Farmer, A. J., Fuller, A. M., Adler, A. I., Aronson, J. K., & Stevens, R. J. (2013). All-cause and cardiovascular mortality in middle-aged people with type 2 diabetes compared with people without diabetes in a large U.k. primary care database. *Diabetes Care*, 36(8), 2366–2371. <https://doi.org/10.2337/dc12-1513>
 21. Vasan, R. S., Pan, S., Xanthakis, V., Beiser, A., Larson, M. G., Seshadri, S., & Mitchell, G. F. (2022). Arterial stiffness and long-term risk of health outcomes: The Framingham heart study. *Hypertension*, 79(5), 1045–1056. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.121.18776>
 22. Kengne, A., Czernichow, S., Huxley, R., Grobbee, D., Woodward, M., Neal, B., Zoungas, S., Cooper, M., Glasziou, P., Hamet, P., Harrap, S. B., Mancia, G., Poulter, N., Williams, B., & Chalmers, J. (2009). Blood Pressure Variables and Cardiovascular Risk. *Hypertension*, 54(2), 399-404. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.109.133041>
 23. Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A., Silverman, M. G., Zelniker, T. A., Kuder, J. F., Murphy, S. A., Bhatt, D. L., Leiter, L. A., McGuire, D. K.,

- Wilding, J. P., Ruff, C. T., Gause-Nilsson, I. A., Fredriksson, M., Johansson, P. A., Langkilde, A., & Sabatine, M. S. (2018). Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal Of Medicine*, 380(4), 347-357. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1812389>
24. Wisniewska, M., & Niemczyk, S. (2022). Worsening functional status in nephrogeriatrics needs to be accounted for when clinically assessing CKD advancement in addition to GFR; supporting evidence based on the practical application of theoretical modelling. *BMC Geriatrics*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03202-4>
25. Santulli, G., Varzideh, F., Forzano, I., Wilson, S., Salemme, L., De Donato, A., Lombardi, A., Rainone, A., Nunziata, L., Jankauskas, S. S., Tesorio, T., Guerra, G., Kansakar, U., & Mone, P. (2023). Functional and Clinical Importance of SGLT2-inhibitors in Frailty: From the Kidney to the Heart. *Hypertension*, 80(9), 1800-1809. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.123.20598>
26. Wilcox, C. S. (2020). Antihypertensive and Renal Mechanisms of SGLT2 (Sodium-Glucose Linked Transporter 2) Inhibitors. *Hypertension*, 75(4), 894-901. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.119.11684>
27. Upadhyay, A. (2024). SGLT2 Inhibitors and Kidney Protection: Mechanisms Beyond Tubuloglomerular Feedback. *Kidney360*, 5(5), 771-782. <https://doi.org/10.34067/kid.0000000000000425>
28. Varzideh, F., Kansakar, U., & Santulli, G. (2021). SGLT2 inhibitors in cardiovascular medicine. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*, 7(4), e67-e68. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab039>
29. Cefalu, W. T., Stenlöf, K., Leiter, L. A., Wilding, J. P. H., Blonde, L., Polidori, D., Xie, J., Sullivan, D., Usiskin, K., Canovatchel, W., & Meininger, G. (2015). Effects of canagliflozin on body weight and relationship to HbA1c and blood pressure changes in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 58(6), 1183-1187. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3547-2>
30. Kato, E. T., Silverman, M. G., Mosenzon, O., Zelniker, T. A., Cahn, A., Furtado, R. H., Kuder, J., Murphy, S. A., Bhatt, D. L., Leiter, L. A., McGuire, D. K., Wilding, J. P., Bonaca, M. P., Ruff, C. T., Desai, A. S., Goto, S., Johansson, P. A., Gause-Nilsson, I., Johanson, P., . . . Wiviott, S. D. (2019). Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*, 139(22), 2528-2536. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.040130>

31. Scheen, A. J., & Bonnet, F. (2023). Efficacy and safety profile of SGLT2 inhibitors in the elderly: How is the benefit/risk balance? *Diabetes & Metabolism*, 49(2), 101419. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2023.101419>
32. Maxson, R., Starr, J., Sewell, J., & Lyas, C. (2023). SGLT2 Inhibitors to Slow Chronic Kidney Disease Progression: A Review. *Clinical Therapeutics*, 46(1), e23-e28. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.10.014>
33. Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., Mattheus, M., Devins, T., Johansen, O. E., Woerle, H. J., Broedl, U. C., & Inzucchi, S. E. (2015). Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal Of Medicine*, 373(22), 2117-2128. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1504720>
34. Neal, B., Perkovic, V., Mahaffey, K. W., De Zeeuw, D., Fulcher, G., Erondou, N., Shaw, W., Law, G., Desai, M., & Matthews, D. R. (2017). Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal Of Medicine*, 377(7), 644-657. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1611925>
35. Yabe, D., Shiki, K., Homma, G., Meinicke, T., Ogura, Y., & Seino, Y. (2023). Efficacy and safety of the sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor empagliflozin in elderly Japanese adults (≥ 65 years) with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled, 52-week clinical trial (EMPA-ELDERLY). *Diabetes Obesity And Metabolism*, 25(12), 3538-3548. <https://doi.org/10.1111/dom.15249>
36. Martinez, F. A., Serenelli, M., Nicolau, J. C., Petrie, M. C., Chiang, C., Tereshchenko, S., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Ponikowski, P., Sabatine, M. S., DeMets, D. L., Dutkiewicz-Piasecka, M., Bengtsson, O., Sjöstrand, M., Langkilde, A. M., Jhund, P. S., & McMurray, J. J. (2019). Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age. *Circulation*, 141(2), 100-111. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.044133>
37. Kato, E. T., Silverman, M. G., Mosenzon, O., Zelniker, T. A., Cahn, A., Furtado, R. H., Kuder, J., Murphy, S. A., Bhatt, D. L., Leiter, L. A., McGuire, D. K., Wilding, J. P., Bonaca, M. P., Ruff, C. T., Desai, A. S., Goto, S., Johansson, P. A., Gause-Nilsson, I., Johanson, P., . . . Wiviott, S. D. (2019b). Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*, 139(22), 2528-2536. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.040130>
38. Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Ferreira, J. P., Bocchi, E., Böhm, M., Rocca, H. B., Choi, D., Chopra, V., Chuquiure-Valenzuela, E., Giannetti, N., Gomez-Mesa, J. E., Janssens, S., Januzzi, J. L., Gonzalez-Juanatey, J. R., Merkely, B., Nicholls, S. J., Perrone, S. V., Piña, I. L., . . . Packer, M. (2021). Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved

- Ejection Fraction. *New England Journal Of Medicine*, 385(16), 1451-1461.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa2107038>
39. Santos-Gallego, C. G., Vargas-Delgado, A. P., Requena-Ibáñez, J. A., García-Ropero, A., Mancini, D., Pinney, S., Macaluso, F., Sartori, S., Roque, M., Sabatel-Pérez, F., Rodríguez-Cordero, A., Zafar, M. U., Fergus, I., Atallah-Lajam, F., Contreras, J. P., Varley, C., Moreno, P. R., Abascal, V. M., Lala, A., . . . Badimon, J. J. (2020). Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Journal Of The American College Of Cardiology*, 77(3), 243-255.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.008>
 40. Bhatt, D. L., Szarek, M., Steg, P. G., Cannon, C. P., Leiter, L. A., McGuire, D. K., Lewis, J. B., Riddle, M. C., Voors, A. A., Metra, M., Lund, L. H., Komajda, M., Testani, J. M., Wilcox, C. S., Ponikowski, P., Lopes, R. D., Verma, S., Lapuerta, P., & Pitt, B. (2020). Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *New England Journal Of Medicine*, 384(2), 117-128. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2030183>
 41. Cannon, C. P., Pratley, R., Dagogo-Jack, S., Mancuso, J., Huyck, S., Masiukiewicz, U., Charbonnel, B., Frederich, R., Gallo, S., Cosentino, F., Shih, W. J., Gantz, I., Terra, S. G., Cherney, D. Z., & McGuire, D. K. (2020). Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *New England Journal Of Medicine*, 383(15), 1425-1435.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa2004967>
 42. Solomon, S. D., McMurray, J. J., Claggett, B., De Boer, R. A., DeMets, D., Hernandez, A. F., Inzucchi, S. E., Kosiborod, M. N., Lam, C. S., Martinez, F., Shah, S. J., Desai, A. S., Jhund, P. S., Belohlavek, J., Chiang, C., Borleffs, C. J. W., Comin-Colet, J., Dobreanu, D., Drozd, J., . . . Langkilde, A. M. (2022). Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New England Journal Of Medicine*, 387(12), 1089-1098.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa2206286>
 43. Nassif, M. E., Windsor, S. L., Borlaug, B. A., Kitzman, D. W., Shah, S. J., Tang, F., Khariton, Y., Malik, A. O., Khumri, T., Umpierrez, G., Lamba, S., Sharma, K., Khan, S. S., Chandra, L., Gordon, R. A., Ryan, J. J., Chaudhry, S., Joseph, S. M., Chow, C. H., . . . Kosiborod, M. N. (2021). The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nature Medicine*, 27(11), 1954-1960.
<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01536-x>
 44. Voors, A. A., Angermann, C. E., Teerlink, J. R., Collins, S. P., Kosiborod, M., Biegus, J., Ferreira, J. P., Nassif, M. E., Psocka, M. A., Tromp, J., Borleffs, C. J. W., Ma, C., Comin-Colet, J., Fu, M., Janssens, S. P., Kiss, R. G., Mentz, R. J., Sakata, Y., Schirmer, H., . . . Ponikowski, P. (2022). The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for

- acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nature Medicine*, 28(3), 568-574. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01659-1>
45. McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Lainscak, M., . . . Zeppenfeld, K. (2023). 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 44(37), 3627-3639. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
46. Maddox, T. M., Januzzi, J. L., Allen, L. A., Breathett, K., Brouse, S., Butler, J., Davis, L. L., Fonarow, G. C., Ibrahim, N. E., Lindenfeld, J., Masoudi, F. A., Motiwala, S. R., Oliveros, E., Walsh, M. N., Wasserman, A., Yancy, C. W., & Youmans, Q. R. (2024). 2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Journal Of The American College Of Cardiology*, 83(15), 1444-1488. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.12.024>
47. ElSayed, N. A., Aleppo, G., Bannuru, R. R., Beverly, E. A., Bruemmer, D., Collins, B. S., Cusi, K., Darville, A., Das, S. R., Ekhlaspour, L., Fleming, T. K., Gaglia, J. L., Galindo, R. J., Gibbons, C. H., Giurini, J. M., Hassanein, M., Hilliard, M. E., Johnson, E. L., Khunti, K., . . . Gabbay, R. A. (2023). Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*, 47(Supplement_1), S5-S10. <https://doi.org/10.2337/dc24-srev>
48. Herrington, W. G., Staplin, N., Wanner, C., Green, J. B., Hauske, S. J., Emberson, J. R., Preiss, D., Judge, P., Mayne, K. J., Ng, S. y. A., Sammons, E., Zhu, D., Hill, M., Stevens, W., Wallendszus, K., Brenner, S., Cheung, A. K., Liu, Z., Li, J., . . . Haynes, R. (2022). Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal Of Medicine*, 388(2), 117-127. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2204233>
49. Heerspink, H. J., Stefánsson, B. V., Correa-Rotter, R., Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F., Mann, J. F., McMurray, J. J., Lindberg, M., Rossing, P., Sjöström, C. D., Toto, R. D., Langkilde, A., & Wheeler, D. C. (2020). Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal Of Medicine*, 383(15), 1436-1446. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2024816>
50. Sodium-glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors: Information on SGLT2 Inhibitors. (2018, 8 agosto). www.fda.gov/drugs. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/sodium-glucose-cotransporter-2-sgl2-inhibitors>
51. South East London Guide for prescribing Sodium glucose Co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors in HBA1C management in Adults with Type 2 Diabetes mellitus (T2DM). (2022, septiembre). NHS. Recuperado 27 de octubre de 2024, de

https://www.selondonics.org/wp-content/uploads/dlm_uploads/2022/11/T2DM-SGLTi-Guidance-Sept-2022.pdf

52. Rossing, P., Caramori, M. L., Chan, J. C., Heerspink, H. J., Hurst, C., Khunti, K., Liew, A., Michos, E. D., Navaneethan, S. D., Olowu, W. A., Sadusky, T., Tandon, N., Tuttle, K. R., Wanner, C., Wilkens, K. G., Zoungas, S., & De Boer, I. H. (2022). KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, 102(5), S1-S127. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>
53. De Boer, I. H., Khunti, K., Sadusky, T., Tuttle, K. R., Neumiller, J. J., Rhee, C. M., Rosas, S. E., Rossing, P., & Bakris, G. (2022). Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International*, 102(5), 974-989. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.08.012>
54. Baigent, C., Emberson, J., Haynes, R., Herrington, W. G., Judge, P., Landray, M. J., Mayne, K. J., Ng, S. Y., Preiss, D., Roddick, A. J., Staplin, N., Zhu, D., Anker, S. D., Bhatt, D. L., Brueckmann, M., Butler, J., Cherney, D. Z., Green, J. B., Hauske, S. J., . . . Zannad, F. (2022). Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *The Lancet*, 400(10365), 1788-1801. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)02074-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)02074-8)
55. St Peter, W. L., & Meaney, C. J. (2023). Extending SGLT2 Inhibitor Use for People Undergoing Dialysis? *Clinical Journal Of The American Society Of Nephrology*. <https://doi.org/10.2215/cjn.0000000000000232>
56. ClinicalTrials.gov. (s. f.). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05374291?titles=RENAL%5C04520LIFECYCLEcerank%3D1>
57. De Moraes, T. P. (2024). What Are the Impacts of Introducing an SGLT2 Inhibitor after a Recent Episode of Acute Kidney Injury? *Kidney360*, 5(3), 333-334. <https://doi.org/10.34067/kid.0000000000000386>
58. Perkovic, V., Jardine, M. J., Neal, B., Bompont, S., Heerspink, H. J., Charytan, D. M., Edwards, R., Agarwal, R., Bakris, G., Bull, S., Cannon, C. P., Capuano, G., Chu, P., De Zeeuw, D., Greene, T., Levin, A., Pollock, C., Wheeler, D. C., Yavin, Y., . . . Mahaffey, K. W. (2019). Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal Of Medicine*, 380(24), 2295-2306. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1811744>

59. Giugliano, D., Longo, M., Maiorino, M. I., Bellastella, G., Chiodini, P., Solerte, S. B., & Esposito, K. (2020). Efficacy of SGLT-2 inhibitors in older adults with diabetes: Systematic review with meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Diabetes Research And Clinical Practice*, 162, 108114. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108114>
60. Jeon, J. Y., & Kim, D. J. (2024). Benefit and Safety of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes & Metabolism Journal*, 48(5), 837-846. <https://doi.org/10.4093/dmj.2024.0317>
61. Aldafas, R., Crabtree, T., Alkharaiji, M., Vinogradova, Y., & Idris, I. (2024). Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2) in frail or older people with type 2 diabetes and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Age And Ageing*, 53(1). <https://doi.org/10.1093/ageing/afad254>
62. Mone, P., Varzideh, F., Jankauskas, S. S., Pansini, A., Lombardi, A., Frullone, S., & Santulli, G. (2022). SGLT2 Inhibition via Empagliflozin Improves Endothelial Function and Reduces Mitochondrial Oxidative Stress: Insights From Frail Hypertensive and Diabetic Patients. *Hypertension*, 79(8), 1633-1643. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.122.19586>
63. Günes-Altan, M., Bosch, A., Striepe, K., Bramlage, P., Schiffer, M., Schmieder, R. E., & Kannenkeril, D. (2024). Is GFR decline induced by SGLT2 inhibitor of clinical importance? *Cardiovascular Diabetology*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02223-0>
64. Zhuo, M., Paik, J. M., Wexler, D. J., Bonventre, J. V., Kim, S. C., & Patorno, E. (2021). SGLT2 Inhibitors and the Risk of Acute Kidney Injury in Older Adults With Type 2 Diabetes. *American Journal Of Kidney Diseases*, 79(6), 858-867.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.09.015>
65. Ueda, P., Svanström, H., Melbye, M., Eliasson, B., Svensson, A., Franzén, S., Gudbjörnsdóttir, S., Hveem, K., Jonasson, C., & Pasternak, B. (2018). Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ*, k4365. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4365>
66. Ducharme, A., Zieroth, S., Ahojja, V., Anderson, K., Andrade, J., Boivin-Proulx, L., Ezekowitz, J. A., Howlett, J. G., Lepage, S., Leong, D., McDonald, M. A., Mielniczuk, L., O'Meara, E., Poon, S., Swiggum, E., & Virani, S. (2023). Canadian Cardiovascular Society-Canadian Heart Failure Society Focused Clinical Practice Update of Patients With Differing Heart Failure Phenotypes. *Canadian Journal Of Cardiology*, 39(8), 1030-1040. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2023.04.022>