



Potencial cardiometabólico y antineoplásico de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2)

Cardiometabolic and antineoplastic potential of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (iSGLT2)

María Gabriela Balarezo-García
ua.mariabalarezo@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0000-0002-2049-4306>

Diego Armando Suárez-Páez
docentetp97@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0000-0002-2214-8503>

Yesenia Esthefania Arellano-Oleas
ma.yeseniaeao86@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0009-0005-8784-0356>

Daniel Mateo Toro-Bautista
ma.danielmtb05@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0009-0006-8344-3377>

RESUMEN

Objetivo: analizar el potencial cardiometabólico y antineoplásico de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2). **Método.** Revisión sistemática. **Resultados y Conclusión:** Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 han demostrado efectos cardioprotectores robustos en pacientes con insuficiencia cardíaca, particularmente aquellos con fracción de eyección reducida. Los mecanismos incluyen efectos hemodinámicos, antioxidantes, antiinflamatorios y renoprotectores que trascienden el control glucémico. **Descriptores:** insuficiencia cardíaca; diabetes mellitus tipo 2; cardiotoxicidad. (Fuente, DeCS).

ABSTRACT

Objective: to analyse the cardiometabolic and antineoplastic potential of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2 inhibitors). **Method:** systematic review. **Results and conclusion:** Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors have demonstrated robust cardioprotective effects in patients with heart failure, particularly those with reduced ejection fraction. The mechanisms include haemodynamic, antioxidant, anti-inflammatory and renoprotective effects that transcend glycaemic control. **Descriptors:** heart failure; type 2 diabetes mellitus; cardiotoxicity. (Source, DeCS).

Recibido: 18/11/2024. Revisado: 23/11/2024. Aprobado: 25/11/2024. Publicado: 05/12/2024.
Original breve



INTRODUCCIÓN

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 constituyen una clase farmacológica que ha revolucionado el manejo de la diabetes mellitus tipo 2, demostrando beneficios que exceden el control metabólico (1,2). Su mecanismo de acción implica la inhibición selectiva del SGLT2 localizado en el túbulo contorneado proximal renal, incrementando la eliminación urinaria de glucosa y ejerciendo efectos hemodinámicos favorables (3).

La evidencia emergente documenta propiedades cardioprotectoras mediante múltiples mecanismos: reducción de la precarga ventricular izquierda por diuresis osmótica, disminución del estrés oxidativo miocárdico, y optimización del metabolismo energético cardíaco a través del incremento en la utilización de cuerpos cetónicos (4,5,6). Estos efectos se traducen en beneficios clínicos significativos para pacientes con insuficiencia cardíaca, independientemente del estado diabético (7,8).

Paralelamente, investigaciones recientes sugieren propiedades oncoprotectoras, particularmente relevantes en el contexto de cardio-oncología (9,10). Los tratamientos antineoplásicos frecuentemente inducen cardiotoxicidad mediante estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y fibrosis miocárdica (18,19). Las antraciclinas, inhibidores de tirosina quinasa y radioterapia torácica representan las principales causas de miocardiopatía iatrogénica, constituyendo la enfermedad cardiovascular la segunda causa de morbilidad en supervivientes oncológicos (17,20).

Se tiene como objetivo analizar el potencial cardiometabólico y antineoplásico de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2).



MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica siguiendo las directrices del Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). La búsqueda se ejecutó en las bases de datos PubMed, Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y Epistemonikos durante febrero y marzo de 2025.

La formulación de la pregunta de investigación siguió la metodología PICO: Población (pacientes con enfermedad cardiovascular o neoplasias); Intervención (administración de iSGLT2); Comparación (placebo); Resultados (efectos cardioprotectores y oncoprotectores). La pregunta específica fue: ¿Cuál es el impacto cardioprotector y oncoprotector de los iSGLT2 comparado con placebo, basado en ensayos clínicos y revisiones sistemáticas?

La estrategia de búsqueda utilizó Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS): "Inhibidores de SGLT2", "agentes cardioprotectores" y "cáncer", combinados mediante operadores booleanos AND y OR.

Criterios de inclusión: Revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados aleatorizados; publicaciones 2021-2025; idiomas español e inglés; acceso completo al texto; relevancia directa con el tema de investigación.

Criterios de exclusión: Ensayos en modelos animales; artículos duplicados; metodología deficiente.

RESULTADOS

Los ensayos pivotaes han establecido el rol fundamental de los iSGLT2 en insuficiencia cardíaca (11). La evidencia clínica demuestra que estos fármacos reducen significativamente el endpoint combinado de hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular en pacientes con fracción de



eyección reducida, independientemente del estado diabético.

Los mecanismos cardioprotectores incluyen incremento de la natriuresis, reducción del estrés oxidativo y mejoramiento del metabolismo energético miocárdico. El ensayo EMPIRE HF documentó efectos adicionales sobre la eritropoyetina y metabolismo del hierro (12). Empagliflozina incrementó los niveles de eritropoyetina y redujo la hepcidina a las 12 semanas, sugiriendo mejoramiento en el transporte de oxígeno y disponibilidad de hierro para síntesis de hemoglobina.

Investigaciones específicas han demostrado reducción significativa del contenido de sodio tisular tras tratamiento con empagliflozina (13), indicando disminución del edema microvascular y potencial mejoramiento de la función ventricular izquierda. Adicionalmente, estudios recientes documentaron que la inhibición de SGLT2 induce conservación de agua que supera la diuresis osmótica en pacientes con insuficiencia cardíaca (14), mediada por respuestas fisiológicas de vasopresina.

Los estudios epidemiológicos han reportado menor incidencia de ciertos tipos de neoplasias en pacientes tratados con iSGLT2, observándose reducción en la incidencia de cáncer de mama y próstata (15). La investigación sobre el impacto de los iSGLT2 en resultados cardiovasculares de pacientes oncológicos ha mostrado beneficios significativos en hospitalización por insuficiencia cardíaca y mortalidad (16).

Un estudio específico en población oncológica evaluó el efecto potencialmente protector de dapagliflozina en el desarrollo de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer (17). Los resultados demostraron reducción en complicaciones cardiovasculares asociadas a terapias antineoplásicas. Investigaciones adicionales han analizado el uso de iSGLT2 en pacientes tratados con antraciclinas, documentando mejores resultados cardíacos (18).

Estudios recientes han examinado específicamente el riesgo de eventos clínicos en



pacientes con disfunción cardíaca relacionada con terapia oncológica (19). Durante seguimiento de dos años, los pacientes tratados con iSGLT2 mostraron reducción significativa en agravamiento de insuficiencia cardíaca, mortalidad, fibrilación auricular y lesión renal aguda. Una revisión estado del arte sobre los efectos cardioprotectores y anticancerígenos de los iSGLT2 ha consolidado la evidencia actual sobre estos beneficios duales (20).

Los efectos cardioprotectores se atribuyen a múltiples mecanismos: reducción de la precarga mediante diuresis osmótica; disminución del estrés oxidativo y especies reactivas de oxígeno; mejoramiento del metabolismo energético miocárdico; reducción de la fibrosis y remodelado cardíaco; modulación del sistema nervioso autónomo (1,2,3).

Los efectos oncoprotectores involucran la inhibición de SGLT2 tumoral, reduciendo la captación de glucosa neoplásica y potencialmente limitando el crecimiento tumoral (9,10). Adicionalmente, los efectos antiinflamatorios y antioxidantes pueden contribuir a la protección contra carcinogénesis (6,7,8).

CONCLUSIÓN

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 han demostrado efectos cardioprotectores robustos en pacientes con insuficiencia cardíaca, particularmente aquellos con fracción de eyección reducida. Los mecanismos incluyen efectos hemodinámicos, antioxidantes, antiinflamatorios y renoprotectores que trascienden el control glucémico.

En el ámbito oncológico, la evidencia emergente sugiere propiedades oncoprotectoras y capacidad para mitigar la cardiotoxicidad inducida por terapias antineoplásicas. Los estudios documentan reducción en hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y mejoramiento en supervivencia en pacientes oncológicos tratados con agentes cardiotóxicos.



Las limitaciones actuales incluyen el tamaño muestral reducido de algunos estudios y la duración limitada del seguimiento. Se requieren ensayos clínicos específicamente diseñados para evaluar los efectos oncoprotectores de los iSGLT2, establecer protocolos de dosificación óptimos y definir poblaciones que obtendrían mayor beneficio.

FINANCIAMIENTO

No monetario

CONFLICTO DE INTERÉS

No existe conflicto de interés con personas o instituciones ligadas a la investigación.

AGRADECIMIENTOS

A la dirección de investigación de UNIANDES.

REFERENCIAS

1. Levette JAN, Leal FJV, Daza OPR, Anturi YC, Hernandez FAT, Masi AJB, et al. Efecto cardioprotector de los inhibidores de SGLT2 y agonistas del receptor de GLP-1. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*. 2022 Ago 29;6(4):2497-511.
2. Vargas Delgado AP, Requena Ibañez JA, Santos-Gallego CG, Badimon JJ. ¿Son los inhibidores del receptor SGLT2 fármacos antidiabéticos o cardiovasculares? *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2021 Ene 1;33(1):33-40.
3. Buitrago Sandoval AF, Sánchez Vallejo CA. Mecanismos de acción de los inhibidores de cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 —SGLT2—: Más allá del control de la glicemia. *Rev Colomb Cardiol*. 2020 Mar;27:22-5.
4. Castillo LFA, Ruiz KPC, Espinoza JAM. Rol de los inhibidores de SGLT2 en pacientes con comorbilidad cardiovascular, renal, hematológica y su implementación a nivel institucional en Costa Rica. *Rev Ciencia y Salud Integrando Conocimientos*. 2024 Dic 20;8(3):101-8.
5. Herrera Valdera G, Hoyos Gallardo A. Beneficios de los inhibidores de SGLT2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 [Internet]. [citado 2025 Mar 19]. Disponible en: <https://repositorio.uss.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12802/13827/Herrera%20Valdera%20Gustavo%20%26%20Hoyos%20Gallardo%20Angy.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.



6. Gómez LS, Negrete JPG. Evidencia molecular y clínica del beneficio cardiovascular de los inhibidores SGLT2: estado del arte. *Medicina UPB*. 2022 Ago 8;41(2):145-56.
7. Pittampalli S, Upadyayula S, Mekala HM, Lippmann S. Risks vs benefits for SGLT2 inhibitor medications. *Fed Pract*. 2018 Jul;35(7):45-8.
8. SGLT2 inhibitors: from glucose-lowering to cardiovascular benefits | Cardiovascular Research | Oxford Academic [Internet]. [citado 2025 Mar 19]. Disponible en: <https://academic.oup.com/cardiovascres/article/120/5/443/7624376>.
9. Garmendia CM. Beneficio de los inhibidores de SGLT2 en pacientes con cáncer y diabetes mellitus [Internet]. *MedEcs*. 2022 [citado 2025 Mar 19]. Disponible en: <https://medecs.com.ar/beneficio-de-los-inhibidores-de-sgl2-en-pacientes-con-cancer-y-diabetes-mellitus/>.
10. Naeimzadeh Y, Tajbakhsh A, Nemati M, Fallahi J. Exploring the anti-cancer potential of SGLT2 inhibitors in breast cancer treatment in pre-clinical and clinical studies. *Eur J Pharmacol*. 2024 Sep 5;978:176803.
11. Herrington WG, Savarese G, Haynes R, Marx N, Mellbin L, Lund LH, et al. Cardiac, renal, and metabolic effects of sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors: a position paper from the European Society of Cardiology ad-hoc task force on sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(8):1260-75.
12. Fuchs Andersen C, Omar M, Glenthøj A, El Fassi D, Møller HJ, Lindholm Kurtzhals JA, et al. Effects of empagliflozin on erythropoiesis in heart failure: data from the Empire HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2023 Feb;25(2):226-34.
13. Kolwelter J, Kannenkeril D, Linz P, Jung S, Nagel AM, Bosch A, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces tissue sodium content in patients with chronic heart failure: results from a placebo-controlled randomised trial. *Clin Res Cardiol*. 2023;112(1):134-44.
14. Marton A, Saffari SE, Rauh M, Sun RN, Nagel AM, Linz P, et al. Water conservation overrides osmotic diuresis during SGLT2 inhibition in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Abr 16;83(15):1386-98.
15. Veerni R, Bhalraam U, Paddock S, Meng J, Vassiliou V, Tsampasian V. Impact of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular outcomes in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of heart failure hospitalisation and mortality. *Epistemonikos*. 2024 [citado 2025 Mar 18]. Disponible en: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/1b14d7d225e1ef32712080f58e11ae0ac771b17c>.
16. Maragoudakis S, Marketou M, Sideras M, Vittorakis E, Mavroudeas SE, Emiri F, et al. The potentially protective effect of dapagliflozin on the development



Cardiometabolic and antineoplastic potential of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors
(iSGLT2)

María Gabriela Balarezo-García
Diego Armando Suárez-Páez
Yessenia Esthefania Arellano-Oleas

- of cardiotoxicity in cancer patients. *Eur Heart J.* 2023 Nov 9;44(Suppl_2):ehad655.2716.
17. Gongora CA, Drobni ZD, Silva TQAC, Zafar A, Gong J, Zlotoff DA, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and cardiac outcomes among patients treated with anthracyclines. *JACC Heart Fail.* 2022 Ago;10(8):559-67.
 18. Osataphan N, Abdel-Qadir H, Zebrowska AM, Borowiec A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors during cancer therapy: benefits, risks, and ongoing clinical trials. *Curr Oncol Rep.* 2024;26(10):1188-96.
 19. Avula V, Sharma G, Kosiborod MN, Vaduganathan M, Neilan TG, Lopez T, et al. SGLT2 inhibitor use and risk of clinical events in patients with cancer therapy-related cardiac dysfunction. *JACC Heart Fail.* 2024 Ene 1;12(1):67-78.
 20. Dabour MS, George MY, Daniel MR, Blaes AH, Zordoky BN. The cardioprotective and anticancer effects of SGLT2 inhibitors: JACC: CardioOncology state-of-the-art review. *JACC CardioOncol.* 2024 Abr 1;6(2):159-82.

Derechos de autor: 2024 Por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0)
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>