

## MÁS ALLÁ DEL BLOQUEO SGLT2: A POR LOS RECEPTORES SGLT1

*Autor: Marcos García Aguado (Cardiólogo clínico en el Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda. Madrid)*

*Fecha de publicación: 08/01/2025*

*Patología: CI y factores de riesgo CV / Categoría: Actualización*

*Tiempo de lectura: 5 minutos*



*Este post incluye opiniones de su autor. Las partes del texto subrayadas contienen **enlaces** a la evidencia científica en la que se sustenta.*

**“En España sigue sin comercializarse la sotaglifozina, un fármaco que difiere de los iSGLT2. ¿Tiene cabida en nuestro arsenal terapéutico? En este post explicamos los receptores iSGLT1 y 2, el efecto de su bloqueo, los beneficios demostrados y nos hacemos preguntas, que esperamos el futuro nos pueda desvelar sus respuestas”**

### LOS iSGLT2 Y SUS BENEFICIOS

Los **inhibidores del receptor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2)** han protagonizado titulares en los últimos años, principalmente la **dapagliflozina** y **empagliflozina**. Estos dos fármacos se han establecido como los **únicos** fármacos que mejoran el pronóstico cardiovascular del paciente con insuficiencia cardiaca (IC) independientemente de la glucemia y de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVi). Han mostrado beneficios de la “compliance” ventricular y del remodelado ventricular izquierdo.

Otra de las dianas terapéuticas de los **iSGLT2** son los riñones, con un papel beneficioso en la insuficiencia renal crónica.

En el caso del paciente con diabetes mellitus tipo 2 (*DM2*), la **dapagliflozina**, la **empagliflozina** y la **canagliflozina** han demostrado un papel cardio y nefroprotector. Además, son eficaces para prevenir el desarrollo de IC, más aún en el caso de pacientes con miocardiopatía diabética succlínica.

## LOS iSGLT2 EN INSUFICIENCIA CARDIACA

Parte de los beneficios de los **iSGLT2** se deben a que aumentan la cetosis, lo que mejora la eficiencia energética del miocardio. También mejoran el metabolismo del hierro, reduce la grasa epicárdica y la inflamación.

Otros motivos por los que los **iSGLT2** son fármacos esenciales en el manejo de la IC son:

- No requieren titulación, lo que facilita su administración.
- Mejoran el control de comorbilidades implicadas en el empeoramiento pronóstico de la IC, como la insuficiencia renal o la hiperpotasemia.
- No presentan problemas al asociarse con otros fármacos fundamentales para el tratamiento de la IC, incluso facilitan la titulación de otras terapias.
- Sus beneficios en IC se mantienen, aunque tengamos una insuficiencia renal asociada. Ya sabemos que la insuficiencia renal reduce la glucosuria, perdiendo efecto en el control glucémico, pero no afecta a su acción natriurética. Por tanto, no debemos reducir su dosis no suprimirlo en los pacientes con IC y función renal reducida.
- Presentan un discreto efecto diurético, lo que puede facilitar la reducción de dosis de los [diuréticos del asa de los pacientes euvolémicos](#). No olvidemos que los **diuréticos del asa** tienen efectos deletéreos en la IC (*aunque son los únicos fármacos eficaces para tratar los síntomas congestivos*).

## ¿SE ATENÚA LA ACCIÓN DE LOS iSGLT2?

Los receptores SGLT2 renales están ubicados en el túbulo proximal, segmentos 1 y 2, implicados en la reabsorción del 90% de la glucosa.

Cuando **bloqueamos** los receptores SGLT2, otros receptores, los SGLT1, potencian la absorción renal de glucosa y atenúan el efecto de los **iSGLT2**. En condiciones normales, el 10% de la reabsorción tubular de glucosa se produce por medio de los receptores SGLT1.

## ¿QUÉ SABEMOS DE LOS RECEPTORES SGLT1 Y SU BLOQUEO?

Los receptores SGLT1 se localizan en más zonas de nuestra anatomía que los receptores SGLT2. Algunas de las localizaciones de los receptores SGLT1 y los posibles efectos resultantes de su bloqueo son:

- A nivel renal, los podemos localizar a nivel del túbulo renal proximal segmento 3 facilitando la reabsorción de glucosa.
- A nivel también se localizan en el intestino (*donde permiten la reabsorción de glucosa*). A este nivel, el bloqueo de los receptores SGLT1 reduciría la absorción de glucosa, aumentando así su disponibilidad a nivel de la microbiota del colon, lo que aumentaría la producción del péptido de tipo glucagón 1 (*GLP-1*), conocido por sus efectos antitrombóticos y por favorecer la estabilización de la placa de ateroma. Otra consecuencia sería una reducción de la producción de TMAO (*N-óxido de Trimetilamina*). En definitiva, a nivel intestinal se producirían cambios con supuestos beneficios en la salud cardiovascular.
- A nivel cardiaco, sabemos que la isquemia miocárdica aumenta la expresión de los receptores SGLT1 en esta localización. De hecho, se considera que están asociados al daño por isquemia y por reperfusión por lo que su bloqueo debería reducirlo y aportar beneficios cardiovasculares.
- A nivel cerebral, se ha observado en modelos experimentales que el bloqueo de SGLT1 parece asociarse a una reducción del área de lesión posterior a un evento cerebral isquémico.

En conjunto, se considera que la inhibición de los receptores SGLT1 podría aportar beneficios cardiovasculares en los pacientes con DM2 y beneficios sumatorios/potenciadores en IC en adición al bloqueo de los receptores SGLT2.

## BLOQUEO DUAL SGLT1 y SGLT2

Aunque la **canagliflozina**, **dapagliflozina** y **empagliflozina** se encuentran encuadrados como **iSGLT2**, realmente producen un bloqueo dual, aunque con una afinidad diferente para cada receptor. La **empagliflozina** es la que presenta la mayor selectividad por los receptores SGLT2 (*2500 veces más afinidad por los SSGLT2 que por los SGLT1*), mientras que la **canagliflozina** es la que presenta la menor selectividad por los SGLT2 (*250 veces más afinidad por los SGLT2 que por los SGLT1*). La farmaindustria aprovechó esas diferencias para intentar huir de un efecto clase y argumentar posibles diferencias de potencia y eficacia.

Pero realmente estos tres fármacos son considerados iSGLT2 porque el bloqueo de los receptores iSGLT1 es muy inferior al del SGLT2. En cambio, existe una molécula, la **sotagliflozina** (*no comercializada en España*) que, si se puede considerar un bloqueante dual, con una afinidad por el SGLT2 solo 20 veces superior a la del SGLT1.

## SOTAGLIFLOZINA

La **sotagliflozina**, tal y como comentamos en varios post de **CARPRIMARIA**, ha demostrado eficacia en el tratamiento de la IC del paciente con DM2, independientemente

de la fracción de eyección, tanto en pacientes estables como en aquellos con descompensación reciente, además de aportar beneficios renales y reducir la incidencia de eventos aterotrombóticos (*primero fármaco que actúan en los receptores SGLT en conseguirlo, aunque hay metaanálisis que si consideran que los iSGLT2 podría reducir discretamente el ICTUS, sin beneficio mayor por el posible aumento de eritropoyetina/hematocrito que producen*), con reducción superior al 30% de la incidencia de ictus e infarto agudo de miocárdico. Los estudios que avalan estas conclusiones son el **SOLOIST-WHF** y el **SCORED**. La **FDA (Food and Drug Administration de Estados Unidos de América)** aprobó su uso en el paciente con DM2 e IC, independientemente de la fracción de eyección y la presencia o no de enfermedad renal. También aprobó su uso en IC, independientemente de la glucemia, aunque no hay ningún estudio relevantes en pacientes con IC sin DM. La **EMA (Agencia Europea del Medicamento)** no ha aprobado aún su indicación en este contexto.

La **sotagliflozina** no presenta riesgo significativo de hipoglucemia ni de acidosis diabética. Uno de sus principales efectos adversos, al igual que los **iSGLT2**, son [las infecciones micóticas](#).

Se planteó su uso en pacientes con DM tipo 1 como fármaco coadyuvante de la insulina para mejorar el control glucémico. La **FDA** no ha aprobado esta indicación porque considera que el riesgo de cetoacidosis diabética supera los posibles beneficios, decisión tomada en 2019 y reiterada en 2024.

Actualmente el estudio **SONATA HCM** quiere demostrar el beneficio de la **sotagliflozina** en pacientes con miocardiopatía hipertrófica, abriendo otros posibles horizontes terapéuticos en el ámbito de la cardiología.

## PREGUNTAS, POR EL MOMENTO, SIN RESPUESTA

- ¿La **EMA** aprobará la **sotagliflozina**?, ¿tendrá las mismas indicaciones que las aprobadas por la **FDA**?
- ¿Se extenderá el uso de la **sotagliflozina** en el paciente sin DM 2?
- ¿En el manejo de la IC, bloquear dualmente los receptores **iSGLT2 e iSGLT1** se traducirá en más beneficios en comparación con el bloqueo de receptores iSGLT2?
- ¿Mejorará la eficacia de los **ar-GLP1** su asociación con inhibidores **de SGLT1**, puesto que estos últimos incremento los niveles de GLP-1?
- Los beneficios observados con **sotagliflozina** en el infarto cerebral, ¿abrirán un nuevo campo de acción para los fármacos de bloqueo dual SGLT1 y SGLT2 en la prevención del accidente cerebrovascular y sus secuelas?
- La **sotagliflozina** ha mostrado beneficios tanto en prevención primaria como secundaria. Las complicaciones aterotrombóticas del paciente con DM 2, especialmente el accidente cerebrovascular, ¿debería convertir a este inhibidor dual

en el fármaco para el manejo del paciente con DM 2 y alto riesgo cardiovascular, sin enfermedad establecida?

## CONCLUSIÓN

Sin lugar a duda, los iSGLT2 se han convertido en un fármaco esencial para los pacientes con DM2, pero no solo es un fármaco para el control glucémico, también es un fármaco esencial en el manejo de los pacientes con insuficiencia renal crónica y, en el caso concreto de la **dapagliflozina** y **empagliflozina**, para todo aquel con insuficiencia cardíaca.

Los iSGLT2 bloquean principalmente los receptores SGLT2, pero existen muchos más receptores SGLT, de hecho, se conocen 12 receptores distintos, siendo los tipo 1 hasta el tipo 6 los más estudiados.

La **sotagliflozina** ha demostrado beneficios cardiovasculares, con un efecto más evidente en la reducción de eventos aterotrombóticos del paciente con DM2, pero también en la prevención primaria y secundaria de la IC, con efectos renoprotectores. De hecho, la **sotagliflozina** ha demostrado beneficios cardiovasculares, con un efecto más evidente en la reducción de eventos aterotrombóticos del paciente con DM2, presentando también beneficios en la prevención primaria y secundaria de la IC, con efectos renoprotectores.

Estos elementos diferenciadores con los iSGLT2, sin estudios aleatorizados con comparación directa, podrían justificar que aumente el arsenal terapéutico en el ámbito del manejo del paciente con DM 2 para la prevención de eventos aterotrombóticos y la IC, y para el manejo de la IC.

Seguiremos con mucha curiosidad las investigaciones que aparezcan sobre las acciones resultantes a la actuación sobre otros receptores de SGLT, como el tipo 3 y su posible efecto en el síndrome metabólico, el tipo 4 y su papel en la retinopatía diabética y el tipo 5 y el metabolismo lipídico. bloquea los receptores SGLT1 con casi igual afinidad que los receptores SGLT2.



Ilustración 1. ¿Bloqueo dual? CAPRIMARIA

## REFERENCIAS

[Inhibición dual de SGLT1 y SGLT2. Revista Española de Cardiología. Vol 77. Num 7.](#)