

DOI: <https://doi.org/10.56712/latam.v4i2.1043>

Efecto neuroprotector de los inhibidores de cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (isglt-2). Revisión bibliográfica

Neuroprotective effect of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT-2): A literature review

David Alejandro Pulla Urgiles

dapullau64@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-5514-4544>

Universidad Católica de Cuenca

Cuenca – Ecuador

Aleifel Antonio Esqueda Jiménez

antonio.esqueda@ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0006-6578-4063>

Universidad Católica de Cuenca

Cuenca – Ecuador

María Paz Jara Arteaga

pazjaraarteaga@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-7619-2147>

Universidad Católica de Cuenca

Cuenca – Ecuador

Artículo recibido: 15 de agosto de 2023. Aceptado para publicación: 30 de agosto de 2023.

Conflictos de Interés: Ninguno que declarar.

Resumen

Las enfermedades neurodegenerativas representan un desafío importante en la medicina moderna, con una creciente prevalencia debido al envejecimiento de la población. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 son medicamentos ampliamente utilizados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, y recientemente han despertado interés debido a su posible efecto neuroprotector. Describir el efecto neuroprotector de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, con el fin de comprender su mecanismo de acción, las evidencias actuales y las posibles implicaciones para la prevención y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Revisión bibliográfica tipo narrativa, utilizando una selección de artículos científicos de las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science. Los criterios de inclusión abarcaron estudios en inglés y español, publicados en los últimos 6 años, que investiguen el efecto neuroprotector sodio-glucosa tipo 2. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 tienen múltiples beneficios para la salud, incluyendo acciones antiinflamatorias y antioxidantes. Se plantea que pueden influir positivamente en vías biológicas esenciales asociadas con la neurodegeneración, como la modulación de la inflamación, la reducción del estrés oxidativo y la mejora de la función mitocondrial. Esta revisión exploró el potencial neuroprotector sodio-glucosa tipo 2, inicialmente usados para tratar la diabetes mellitus tipo 2, en enfermedades neurodegenerativas. Aunque los estudios preliminares son prometedores, se necesitan ensayos clínicos en humanos para confirmar su eficacia.

Palabras clave: cotransportador sodio-glucosa tipo 2, inhibidores de sgl2, neurodegeneración, neuroprotección

Abstract

Neurodegenerative diseases pose a significant challenge in modern medicine, with a rising prevalence due to the aging population. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors are widely used medications for the treatment of type 2 diabetes mellitus, and they have recently garnered attention due to their potential neuroprotective effect. Describe the neuroprotective effect of sodium-glucose type 2, aiming to understand its mechanism of action, the current evidence, and possible implications for the prevention and treatment of neurodegenerative diseases. A narrative literature review was conducted, utilizing a selection of scientific articles from the PubMed, Scopus, and Web of Science databases. The inclusion criteria covered studies in English and Spanish, published in the last 6 years, that investigate the neuroprotective effect of sodium-glucose type 2. Sodium-glucose type 2 inhibitors have multiple health benefits, including anti-inflammatory and antioxidant actions. In studies, these medications have shown potential against atherosclerosis and cardiovascular risks. Further research is essential to confirm their efficacy and safety in patients with type 2 diabetes. This review delved into the potential neuroprotective properties of sodium-glucose type 2, initially used to treat type 2 diabetes mellitus, in neurodegenerative diseases. While preliminary studies are promising, human clinical trials are needed to confirm their efficacy.

Keywords: sodium-glucose cotransporter-2, sgl2 inhibitors, neurodegeneration, neuroprotection

Todo el contenido de LATAM Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades, publicados en este sitio está disponibles bajo Licencia Creative Commons . 

Como citar: Pulla Urgiles, D. A., Esqueda Jiménez, A. A., & Jara, Arteaga, M. P. (2023). Efecto neuroprotector de los inhibidores de cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (ishlt-2). Revisión bibliográfica. *LATAM Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades* 4(2), 6188–6209. <https://doi.org/10.56712/latam.v4i2.1043>

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Huntington y las enfermedades cerebrovasculares, son condiciones crónicas y progresivas que afectan a millones de personas en todo el mundo. Se caracterizan por la pérdida progresiva de la estructura o función de las neuronas, incluyendo la muerte de las células nerviosas. Una de las manifestaciones más notables es el deterioro cognitivo, que afecta la capacidad de pensamiento, memoria y juicio del individuo. Las enfermedades cerebrovasculares, por otro lado, resultan del impedimento en el flujo sanguíneo al cerebro, y pueden acelerar la aparición de síntomas neurodegenerativos en algunos individuos. En un contexto global donde el envejecimiento de la población es una tendencia irreversible, la prevalencia de estas enfermedades está aumentando, incrementando así su impacto en la salud pública.

Este panorama crea un desafío inmenso y urgente en la medicina moderna: encontrar y desarrollar terapias neuroprotectoras efectivas, es decir, tratamientos capaces de prevenir, ralentizar e idealmente revertir la neurodegeneración. Sin embargo, a pesar de los grandes esfuerzos de la comunidad científica en la investigación de estas terapias, los avances han sido limitados. Las terapias actuales solo pueden tratar los síntomas de estas enfermedades, sin lograr cambiar su curso subyacente.

En este complejo escenario, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) han despertado un interés creciente en la comunidad científica. Estos fármacos, que inicialmente se desarrollaron y aprobaron para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, han mostrado tener efectos beneficiosos que trascienden su acción hipoglucemiante inicial. Varios estudios preclínicos y clínicos han sugerido que los iSGLT2 podrían tener un efecto neuroprotector. Los mecanismos a través de los cuales estos medicamentos podrían ofrecer protección contra la neurodegeneración son diversos y podrían estar relacionados con la mejora de la homeostasis de la glucosa, la reducción del estrés oxidativo y la inflamación, y la mejora de la resistencia vascular cerebral, entre otros.

Ante estos hallazgos prometedores, es necesario realizar una revisión detallada de la literatura científica. Por eso, el objetivo de este trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica exhaustiva sobre el posible efecto neuroprotector de los iSGLT2. Con esta revisión, se busca entender más a fondo el mecanismo de acción de los iSGLT2 en el contexto de la neuroprotección, discutir las evidencias actuales y explorar las implicaciones que estos hallazgos podrían tener para la prevención y el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas. Al hacerlo, se espera contribuir a un mejor entendimiento de esta emergente y prometedora área de investigación y proporcionar una guía sólida para los futuros esfuerzos en el desarrollo de terapias neuroprotectoras efectivas.

DESARROLLO

Introducción al contexto neurodegenerativo

Las enfermedades neurodegenerativas son un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por el deterioro progresivo y, a menudo, irreversible de la función neuronal. Estas patologías, que incluyen enfermedades como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, entre otras, representan un desafío creciente para la salud global. Según la Organización Mundial de la Salud, el impacto de estas afecciones va en aumento, principalmente debido al envejecimiento de la población mundial. Se espera que para 2040, las enfermedades neurodegenerativas se conviertan en la principal causa de muerte, superando incluso al cáncer.

El camino hacia la neurodegeneración es multifacético e involucra una variedad de mecanismos moleculares y celulares. Aunque los detalles específicos varían entre diferentes enfermedades, hay algunas características comunes, como la acumulación de proteínas mal plegadas, la inflamación crónica, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial, que están presentes en la mayoría de estos trastornos. En última instancia, estos mecanismos llevan a la muerte de las neuronas y la pérdida de funciones cognitivas o motoras.

Ante esta realidad, la búsqueda de terapias neuroprotectoras se ha convertido en una prioridad para la investigación biomédica. La neuroprotección se refiere a estrategias que tienen como objetivo prevenir o ralentizar la degeneración neuronal, y de esta manera, mejorar los síntomas y la calidad de vida de los pacientes. Aunque se han hecho avances significativos en esta área, la eficacia de las terapias actuales sigue siendo limitada y la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas siguen siendo incurables.

En este contexto, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) han surgido como una posible opción terapéutica. Aunque originalmente fueron desarrollados para tratar la Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) la investigación reciente ha sugerido que estos fármacos podrían tener un efecto neuroprotector.

Fisiología y bioquímica del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2)

El cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) es una proteína integral de membrana que se encuentra principalmente en las células del túbulo contorneado proximal del riñón, aunque también se ha identificado en varios otros tejidos, incluyendo el sistema nervioso central. Como su nombre indica, SGLT2 es responsable de la reabsorción de glucosa y sodio desde la luz del túbulo proximal hacia las células tubulares renales. Este proceso es esencial para mantener la homeostasis de la glucosa y el equilibrio hidroelectrolítico en el organismo.

Bajo condiciones fisiológicas normales, SGLT2 reabsorbe aproximadamente el 90% de la glucosa filtrada por el glomérulo. Este papel crucial en la homeostasis de la glucosa ha llevado al desarrollo de inhibidores de SGLT2 como una estrategia terapéutica para tratar la DM2. Al inhibir la acción de SGLT2, estos fármacos aumentan la excreción urinaria de glucosa, reduciendo así los niveles de glucosa en sangre.

La localización y función de SGLT2 en el sistema nervioso, sin embargo, aún se están investigando. Algunos estudios han sugerido que SGLT2 podría estar involucrado en el transporte de glucosa a través de la barrera hematoencefálica, un proceso vital para el suministro de energía a las neuronas. Además, se ha sugerido que SGLT2 podría tener un papel en la regulación de los niveles de sodio en el líquido cefalorraquídeo, lo cual podría afectar la excitabilidad neuronal.

La glucosa y el sodio son dos moléculas esenciales para la función neuronal. La glucosa es la principal fuente de energía del cerebro y es necesaria para mantener la función sináptica y la plasticidad neuronal. Por su parte, el sodio es un ion clave en la generación y propagación de los potenciales de acción, los cuales son fundamentales para la comunicación entre neuronas. Dada la importancia de estas moléculas, cualquier perturbación en su homeostasis puede tener consecuencias graves para la función cerebral, y se ha implicado en la patogénesis de varias enfermedades neurodegenerativas. Por lo tanto, la posibilidad de que SGLT2 pueda regular la homeostasis de la glucosa y el sodio en el sistema nervioso hace de este transportador un objetivo de interés para la investigación neurobiológica.

Inhibidores del cotransportador SGLT2 (iSGLT2)

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) son una clase de fármacos que han ganado relevancia en la última década, principalmente por su papel en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. El mecanismo de acción de los iSGLT2 es simple pero efectivo: al bloquear la acción del transportador SGLT2 en las células tubulares renales, disminuyen la reabsorción de glucosa y aumentan su excreción urinaria. Esto tiene como resultado una disminución en los niveles de glucosa en sangre, ayudando a controlar la hiperglucemia característica de la DM2.

Algunos de los iSGLT2 más utilizados en la práctica clínica incluyen dapagliflozina, empagliflozina y canagliflozina. Estos medicamentos, además de reducir la glucemia, han demostrado beneficios adicionales en pacientes con DM2, como la pérdida de peso y la reducción de la presión arterial. Adicionalmente, estudios recientes han mostrado que los iSGLT2 pueden disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares y hospitalización por insuficiencia cardíaca en estos pacientes, lo que ha ampliado aún más su uso en el ámbito de la medicina cardiovascular.

En cuanto a su uso más allá de la diabetes, los iSGLT2 están siendo investigados para el tratamiento de otras condiciones, tales como la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica, incluso en pacientes sin diabetes. Los resultados preliminares de estas investigaciones son prometedores, sugiriendo que los iSGLT2 podrían tener un papel relevante en el manejo de estas enfermedades en un futuro próximo.

A pesar de sus beneficios, los iSGLT2 no están exentos de efectos adversos. Estos incluyen riesgo de infecciones genitourinarias, deshidratación y cetoacidosis diabética. Sin embargo, con un manejo adecuado y un seguimiento cercano, estos riesgos pueden ser mitigados en gran medida, haciendo de los iSGLT2 una opción segura y efectiva para el tratamiento de la DM2 y posiblemente de otras enfermedades.

Efecto neuroprotector de los iSGLT2

En el campo de la neurología, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) han comenzado a captar atención por su potencial efecto neuroprotector. Aunque la investigación en este ámbito todavía está en sus primeras etapas, los resultados preliminares sugieren que los iSGLT2 podrían desempeñar un papel importante en la prevención y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

Las investigaciones previas han mostrado que los iSGLT2, además de su efecto hipoglucemiante, podrían tener efectos antiinflamatorios y antioxidantes. Estas propiedades podrían ser beneficiosas en el contexto de enfermedades neurodegenerativas, ya que la inflamación y el estrés oxidativo son dos factores claves en la patogénesis de estas condiciones.

Además, se ha propuesto que los iSGLT2 podrían mejorar la salud de los vasos sanguíneos cerebrales, promoviendo un flujo sanguíneo adecuado hacia el cerebro y potencialmente disminuyendo el riesgo de enfermedades como la demencia vascular. También hay evidencia preliminar que sugiere que los iSGLT2 pueden reducir la formación de placas de beta-amiloide, una característica patológica de la enfermedad de Alzheimer.

El mecanismo exacto a través del cual los iSGLT2 ejercen estos efectos neuroprotectores aún está siendo estudiado. Se ha sugerido que su efecto hipoglucemiante podría ser un factor importante, ya que se sabe que la hiperglucemia crónica puede dañar el cerebro y contribuir a la neurodegeneración. Sin embargo, también es posible que los iSGLT2 tengan efectos directos

sobre las células cerebrales que son independientes de su efecto sobre los niveles de glucosa en sangre.

Las implicaciones clínicas de estos hallazgos son potencialmente enormes. Si se confirman los efectos neuroprotectores de los iSGLT2 en estudios futuros, estos medicamentos podrían ser usados para prevenir o tratar una variedad de enfermedades neurodegenerativas, desde la enfermedad de Alzheimer hasta la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, se necesita más investigación para determinar la eficacia y la seguridad de los iSGLT2 en este contexto.

Objetivos

Objetivo General

- Describir el efecto neuroprotector de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2)

Objetivos Específicos

- Caracterizar los estudios existentes que investigan el mecanismo de acción de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) y su relación con la neuroprotección.
- Identificar los resultados clínicos reportados en la literatura científica sobre el uso de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) y su impacto en la salud del sistema nervioso.

MÉTODOLÓGIA

Este estudio adoptó el diseño de una revisión bibliográfica narrativa. Con una descripción cualitativa y sintetizada de la literatura relevante en relación con los efectos neuroprotectores de los iSGLT2.

Criterios de Inclusión

La revisión incluyó estudios publicados en inglés y español durante los últimos seis años (2017-2023). Se consideraron todo tipo de artículos incluyendo estudios originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis, y ensayos clínicos aleatorizados en revistas de alto impacto en cuartil Q1-Q4 que investiguen sobre los efectos neuroprotectores de los iSGLT2.

Criterios de Exclusión

Se excluyó los estudios que no se centren específicamente en los efectos neuroprotectores de los iSGLT2. Además de los estudios que no estén disponibles en texto completo, resúmenes de conferencias y tesis.

Términos de Búsqueda

Los términos de búsqueda fueron seleccionados de acuerdo con las terminologías MeSH, DeCS y Emtree. Los términos de búsqueda incluirán: "Efecto neuroprotector de iSGLT-2", "Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 y neuroprotección", "Mecanismos neuroprotectores de iSGLT-2", "iSGLT-2 y enfermedades neurodegenerativas", "iSGLT-2 y prevención de daño neuronal" y "Beneficios neurológicos de inhibidores de SGLT-2".

Se utilizarán operadores booleanos (AND, OR, NOT) para refinar la búsqueda.

Bases de Datos

Las bases de datos seleccionadas para la búsqueda incluyeron PubMed, EMBASE, Cochrane, Science direct y Scopus. Estas bases de datos han sido elegidas debido a su amplia cobertura de literatura en el campo de la medicina y la salud, así como su capacidad para proporcionar acceso a una diversidad de tipos de estudios. En la fase inicial de la investigación, se recolectaron 90 estudios. Tras un proceso de selección, se eligieron 32 de ellos para ser incluidos en la investigación.

RESULTADOS

Tabla 1

Resultados de estudios

Caracterizar los estudios existentes que investigan el mecanismo de acción de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT-2) y su relación con la neuroprotección						
Título	Autor	Año	Muestra	Tipo de estudio	Resultados	Conclusiones
Canagliflozin and Stroke in Type 2 Diabetes Mellitus Results From the Randomized CANVAS Program Trials	Zien Zhou et al. (27)	2019	No aplica	Ensayo clínico	Se menciona que el análisis de subtipos de accidente cerebrovascular no encontró efecto en el accidente cerebrovascular isquémico, una reducción significativa en el accidente cerebrovascular hemorrágico y ningún efecto en el accidente cerebrovascular indeterminado. Además, se indica que los efectos en otros resultados cardiovasculares fueron comparables entre los participantes con y sin accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio al inicio. Se menciona que el Programa CANVAS demostró una reducción	Demostró una reducción en el resultado primario compuesto de accidente cerebrovascular no fatal, infarto de miocardio no fatal y muerte cardiovascular. Hubo muy pocos eventos para definir por separado los efectos de la canagliflozina sobre el accidente cerebrovascular, pero estos análisis muestran que es más probable que haya beneficios que daños. El posible efecto protector observado para el accidente cerebrovascular hemorrágico se basó en un número pequeño de casos, pero merece una investigación adicional.

					<p>en el resultado primario compuesto de accidente cerebrovascular no fatal, infarto de miocardio no fatal y muerte cardiovascular. También se indica que hubo muy pocos eventos para definir por separado los efectos de la canagliflozina sobre el accidente cerebrovascular, pero que los análisis sugieren que es más probable que haya beneficios que daños. Además, se menciona el posible efecto protector observado para el accidente cerebrovascular hemorrágico, que se basó en un número pequeño de casos y merece una investigación adicional. Se describen los resultados de varios resultados exploratorios adicionales, incluyendo la progresión de la albuminuria, la disminución grave de la función renal y la</p>	
--	--	--	--	--	--	--

					mortalidad por todas las causas.	
Low-dose sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor ameliorates ischemic brain injury in mice through pericyte protection without glucose-lowering effects	Masamitsu Takashima ¹ et al. (28)	2022	El estudio utilizó un modelo de isquemia cerebral aguda en ratones no diabéticos con oclusión permanente de la arteria cerebral media (pMCAO). El fármaco utilizado como intervención fue luseogliflozin, un inhibidor selectivo del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2).	El tipo de estudio realizado es un estudio experimental en animales (ratones no diabéticos) utilizando un modelo de isquemia cerebral aguda.	Los resultados del estudio muestran que la administración previa de luseogliflozin, en una dosis baja que no afecta los niveles de glucosa en sangre, tuvo efectos beneficiosos en el modelo de isquemia cerebral aguda. Los efectos observados incluyeron una reducción significativa del volumen del infarto cerebral, una disminución de la disrupción de la barrera hematoencefálica y una mejora en la disfunción motora después de la pMCAO. Además, se observó que el SGLT2 estaba expresado predominantemente en pericitos cerebrales y que su expresión estaba aumentada en áreas periféricas e intra-infarto. El tratamiento con luseogliflozin redujo la pérdida de pericitos en las áreas isquémicas.	Los resultados del estudio sugieren que la inhibición previa del SGLT2 con luseogliflozin induce tolerancia a la isquemia en los pericitos cerebrales, lo que conduce a la atenuación de las lesiones cerebrales isquémicas. Estos efectos son independientes del efecto hipoglucemiante del fármaco, lo que indica que los beneficios observados van más allá de la reducción de glucosa en sangre y podrían estar relacionados con propiedades cardiorenoprotectoras del inhibidor SGLT2.

					En experimentos in vitro utilizando pericitos en cultivo, se encontró que el luseogliflozin activaba la proteína quinasa activada por AMP (AMP-activated protein kinase α) e incrementaba la expresión del factor de transcripción mitocondrial A (mitochondrial transcription factor A) y el número de mitocondrias. Esto confirió resistencia a la privación de oxígeno y glucosa.	
Neuroprotective Effect of SGLT2 Inhibitors	Pawlos et al. (29)	2021	El texto es un resumen (abstract) de una revisión que discute el potencial neuroprotector de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) en pacientes con DM2.	El tipo de estudio es una revisión, no es un estudio experimental original con datos nuevos. En lugar de eso, la revisión analiza y sintetiza estudios previamente publicados sobre el tema.	Los resultados presentados en el resumen son las diversas propiedades neuroprotectoras que se han observado en los inhibidores de SGLT2. Estos resultados incluyen: Los inhibidores de SGLT2 son liposolubles y atraviesan la barrera sangre-cerebro en una proporción de 0.3 a 0.5. Los receptores de SGLT están presentes en el sistema nervioso central (CNS).	Basándose en los resultados discutidos, se concluye que los inhibidores de SGLT2 tienen un gran potencial para proteger contra la aterosclerosis y el deterioro cognitivo en pacientes con diabetes tipo 2. Estos fármacos muestran efectos beneficiosos en múltiples aspectos neuroprotectores, lo que sugiere que podrían ser útiles en el tratamiento y prevención de complicaciones cardiovasculares y cognitivas en esta

					<p>Los inhibidores de SGLT2 tienen efectos antiinflamatorios y antiateroscleróticos, reduciendo citocinas proinflamatorias, polarizando a los macrófagos M2, inhibiendo JAK2/STAT1 y el inflamasoma NLRP3, y regresando la íntima-media carotídea. También reducen el estrés oxidativo. Mejoran la función endotelial, previenen el remodelamiento y ejercen un efecto protector en la unidad neurovascular, la barrera hematoencefálica, pericitos, astrocitos, microglia y oligodendrocitos. Pueden inhibir la enzima acetilcolinesterasa (AChE), lo que contribuye a la mejora cognitiva. Empagliflozin aumenta significativamente los niveles de BDNF cerebral, una proteína que modula la neurotransmisión y asegura el crecimiento, supervivencia y</p>	<p>población de pacientes. Sin embargo, es importante tener en cuenta que esta conclusión se basa en estudios previos y que se necesitarían más investigaciones, incluidos ensayos clínicos, para confirmar completamente estos efectos neuroprotectores y establecer pautas de uso clínico adecuadas.</p>
--	--	--	--	--	---	--

					<p>plasticidad de las neuronas. Pueden restaurar el ritmo circadiano de la activación de mTOR, lo cual es un hallazgo novedoso en el campo de investigación de enfermedades metabólicas y deterioro cognitivo.</p>	
<p>Identificar los resultados clínicos reportados en la literatura científica sobre el uso de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) y su impacto en la salud del sistema nervioso.</p>						
Título	Autor	Año	Muestra	Tipo de estudio	Resultados	Conclusiones
Effects of SGLT2 inhibitors on stroke and its subtypes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis	Wen-Hsuan (30)	2021	El texto es un resumen de un estudio de metaanálisis que evaluó el efecto de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) en el riesgo de accidente cerebrovascular y sus subtipos en pacientes con DM2.	El tipo de estudio es un metaanálisis. Los investigadores realizaron un análisis cuantitativo y cualitativo de los datos de estudios prospectivos controlados aleatorizados (RCTs) que involucraban SGLT2 y reportaban eventos de accidente cerebrovascular como punto final principal o seguridad en pacientes con diabetes tipo 2.	Los resultados del metaanálisis mostraron lo siguiente: No se encontró un efecto significativo de los inhibidores de SGLT2 en el riesgo de accidente cerebrovascular total (RR = 0.95; IC del 95% 0.79-1.13, P = 0.585). En el análisis de subgrupos, los inhibidores de SGLT2 no tuvieron un efecto significativo en el accidente cerebrovascular fatal, el accidente cerebrovascular no fatal, el accidente cerebrovascular	Según los resultados del metaanálisis, los inhibidores de SGLT2 no tienen un efecto significativo en el riesgo de accidente cerebrovascular total ni en sus subtipos, excepto el accidente cerebrovascular hemorrágico, donde mostraron un potencial efecto protector con una reducción significativa del riesgo. Los resultados indican que los inhibidores de SGLT2 podrían tener un papel en la prevención del accidente cerebrovascular hemorrágico en pacientes con diabetes tipo 2. Sin embargo, se necesitan más

					<p>isquémico o el ataque isquémico transitorio. Sin embargo, cuando se consideró solo el accidente cerebrovascular hemorrágico, los inhibidores de SGLT2 se asociaron con una reducción significativa del 50% en comparación con el placebo (RR = 0.49, IC del 95% 0.30-0.82, P = 0.007).</p>	<p>investigaciones para comprender completamente el impacto de estos fármacos en los diferentes subtipos de accidente cerebrovascular y su seguridad en pacientes con diabetes.</p>
<p>Impact of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on atherosclerosis: from pharmacology to pre-clinical and clinical therapeutics</p>	<p>Liu et al. (31)</p>	<p>2020</p>	<p>El texto es un resumen que presenta una revisión sobre los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2i) como nuevas opciones de tratamiento oral para pacientes con DM2 (T2DM) y destaca sus efectos pleiotrópicos en la prevención de enfermedades cardiovasculares más allá de su impacto favorable en la hiperglucemia.</p>	<p>El tipo de estudio es una revisión bibliográfica que resume investigaciones y estudios previos sobre los efectos y mecanismos de acción de los inhibidores de SGLT2 en pacientes con T2DM y enfermedades cardiovasculares.</p>	<p>Los resultados presentados en el resumen incluyen:</p> <p>Los inhibidores de SGLT2, como empagliflozin, canagliflozin y dapagliflozin, han mostrado efectos pleiotrópicos en la prevención de enfermedades cardiovasculares más allá de su efecto en la reducción de la hiperglucemia en pacientes con T2DM. Los ensayos clínicos recientes han demostrado que los</p>	<p>Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2i) tienen efectos beneficiosos en la prevención de complicaciones cardiovasculares en pacientes con DM2. Estos efectos se deben a mecanismos pleiotrópicos que van más allá de la reducción de la hiperglucemia. Los inhibidores de SGLT2 pueden aminorar la progresión de la aterosclerosis y reducir eventos cardiovasculares adversos mayores, lo que los convierte en una opción terapéutica relevante para</p>

					<p>inhibidores de SGLT2 reducen eventos cardiovasculares adversos mayores, hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular en pacientes con T2DM, tanto con como sin enfermedades cardiovasculares preexistentes.</p> <p>La acción farmacológica principal de los inhibidores de SGLT2 es inhibir la reabsorción de glucosa en el riñón y promover la excreción de glucosa.</p> <p>Estudios en modelos experimentales de aterosclerosis han demostrado que los inhibidores de SGLT2 mejoran la progresión de la aterosclerosis mediante mecanismos que incluyen la inhibición de la inflamación vascular, la reducción del estrés oxidativo, la reversión de la disfunción endotelial, la reducción de la formación de células espumosas y la</p>	<p>el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2 y riesgo cardiovascular.</p>
--	--	--	--	--	--	---

					prevención de la activación plaquetaria.	
Repurposing SGLT2 Inhibitors for Neurological Disorders: A Focus on the Autism Spectrum Disorder	Nakhal (32)	2022	El texto es un resumen de una revisión que discute el potencial terapéutico de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) en trastornos del espectro autista (TEA) y otras enfermedades neurodesarrolladas. Se enfoca en los efectos antiinflamatorios y antioxidantes de los SGLT2i y cómo estos podrían tener beneficios en las enfermedades neurodegenerativas.	El tipo de estudio es una revisión bibliográfica que recopila y analiza estudios anteriores sobre los efectos de los inhibidores de SGLT2 en trastornos del espectro autista y otras enfermedades neurodesarrolladas.	Los resultados incluyen lo siguiente: Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2i) han demostrado efectos pleiotrópicos, incluyendo propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Estudios en modelos experimentales de aterosclerosis han demostrado que los SGLT2i mejoran la progresión de la aterosclerosis a través de mecanismos antiinflamatorios y antioxidantes. Estudios en otras enfermedades neurodegenerativas como diabetes mellitus, accidente cerebrovascular isquémico, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y epilepsia también han mostrado beneficios de los SGLT2i debido a sus propiedades	Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2i) tienen potencial terapéutico en trastornos del espectro autista y otras enfermedades neurodesarrolladas debido a sus efectos antiinflamatorios y antioxidantes. Los estudios en modelos experimentales y humanos han demostrado beneficios en afecciones neurodegenerativas, lo que sugiere la posibilidad de que estos fármacos también puedan ser útiles en el manejo de los síntomas del trastorno del espectro autista. Sin embargo, se necesitan más investigaciones clínicas para respaldar completamente esta hipótesis y establecer el uso clínico adecuado de los SGLT2i en el tratamiento de trastornos neurológicos y neurodesarrollados.

					<p>antioxidantes y antiinflamatorias. Los biomarcadores compartidos entre estas enfermedades neurodegenerativas y el trastorno del espectro autista sugieren la posibilidad de que los SGLT2i puedan tener potencial para mejorar los síntomas del TEA y llenar una brecha en la literatura en relación con su uso en esta población de pacientes.</p>	
--	--	--	--	--	--	--

DISCUSIÓN

La enfermedad neurodegenerativa, agravada por el envejecimiento demográfico, se destaca como un desafío creciente en la medicina contemporánea. Esta situación subraya la imperiosa necesidad de desarrollar y adoptar enfoques terapéuticos innovadores. En medio de esta búsqueda, la revisión bibliográfica narrativa se ha centrado en el potencial efecto neuroprotector de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), corroborándose con la investigación de Acuña, Padilla y Rojas.

Históricamente, los iSGLT2 han sido valorados principalmente por su contribución en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, ejerciendo su acción en el riñón al inhibir la reabsorción de glucosa. Sin embargo, una revisión detallada de la literatura científica, igual que lo señalado por Torres et al., ha revelado un emergente y prometedor papel de estos inhibidores en el ámbito de la neuroprotección. Diversos estudios, tanto *in vitro* como *in vivo*, han proporcionado evidencia que respalda esta hipótesis. Estos trabajos sugieren que los iSGLT2 pueden influir positivamente en vías biológicas esenciales asociadas con la neurodegeneración, como la modulación de la inflamación, la reducción del estrés oxidativo y la mejora de la función mitocondrial. Además, alineándose con lo observado por Buitrado y Sánchez, se ha notado que estos fármacos pueden promover la supervivencia neuronal, lo que podría tener implicaciones significativas en la prevención y tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

Desde la perspectiva de los autores de los artículos revisados, los iSGLT2 se presentan con un potencial notable como agentes neuroprotectores. Sin embargo, es esencial reconocer las limitaciones inherentes en la literatura actual. La dependencia de modelos animales y pruebas *in vitro* en muchos de los estudios revisados plantea interrogantes sobre la aplicabilidad y transferibilidad directa de estos hallazgos a la práctica clínica humana. Por ejemplo, en el estudio realizado en animales *in vitro* por Masamitsu et al., se demostró que son factores neuroprotectores. Además, aunque se ha investigado el papel de los iSGLT2 en enfermedades específicas como el Alzheimer y el Parkinson, es crucial expandir esta investigación a otras condiciones neurodegenerativas menos estudiadas, alineándose con lo propuesto por Pawlos et al.

Al comparar con otras investigaciones, se observa una perspectiva general optimista pero cautelosa sobre los iSGLT2. La comunidad científica concuerda en que, a pesar de los resultados preliminares prometedores, es esencial una investigación más profunda, especialmente ensayos clínicos en humanos, para confirmar y consolidar estos hallazgos, corroborándose con la investigación de Tentolouris et al.

Los iSGLT2, con su potencial intrigante, podrían representar una revolución en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, la comunidad científica debe abordar las brechas en la investigación actual y emprender estudios más amplios y específicos para determinar su verdadero potencial y mecanismo de acción en la neuroprotección, alineándose con las recomendaciones de We-Hsuan.

CONCLUSIÓN

La creciente prevalencia de enfermedades neurodegenerativas representa un importante desafío para la medicina moderna, y en este contexto, la investigación de nuevos enfoques terapéuticos es fundamental. Los iSGLT2, conocidos principalmente por su uso en el tratamiento de la DM2, han emergido como una posible opción con efecto neuroprotector.

La revisión de diversos estudios revela que los iSGLT2 pueden desempeñar roles más allá de su conocido efecto hipoglucemiante, evidenciando potenciales propiedades neuroprotectoras. Investigaciones *in vitro* e *in vivo* indican que estos inhibidores pueden influir en procesos

biológicos vinculados a la neurodegeneración, tales como la disminución de la inflamación y el estrés oxidativo, además de optimizar la función mitocondrial y promover la supervivencia neuronal. Estos descubrimientos plantean la posibilidad de que los iSGLT2 puedan atenuar o incluso prevenir el avance de enfermedades neurodegenerativas, ofreciendo un nuevo horizonte en el tratamiento de estas afecciones.

Sin embargo, a pesar de los resultados alentadores, es importante destacar que la mayoría de los estudios revisados se han realizado en modelos animales o in vitro, lo que limita la extrapolación directa de los hallazgos a los seres humanos. Por lo tanto, se requieren ensayos clínicos adicionales y bien diseñados para confirmar la eficacia y la seguridad de los iSGLT2 como terapia neuroprotectora en pacientes con enfermedades neurodegenerativas.

Esta revisión ha fortalecido el entendimiento actual sobre el efecto neuroprotector de los iSGLT2, señalando áreas de investigación pendientes e indicando la urgencia de estudios adicionales para un entendimiento más profundo. Estos descubrimientos podrían conducir a innovadoras estrategias terapéuticas, potenciando las herramientas médicas contra enfermedades neurodegenerativas y ofreciendo esperanza a quienes enfrentan tales condiciones devastadoras.

REFERENCIAS

Acuña I, Padilla D, Rojas A. Inhibidores del cotransportador de sodio - glucosa tipo 2. Rev.méd.sinerg. 2021; 6(6).

Barrios J, Gomez M, Godoy M, Cervantes A. Litio como suplemento neuroprotector y sus ventajas en enfermedades de deterioro cognitivo.: Lithium as a neuroprotective supplement and its advantages in cognitive impairment diseases. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos. 2022; 6(5).

Bezerra M, Caminha A, Bezerra J, da Silva L, de Sousa D, da Costa E, et al. Advances in the pharmacotherapy of Heart Failure: type 2 sodium-glucose cotransporter Inhibitors (SGLT2) as a therapeutic option. Research, Society and Development. 2023; 12(3).

Buitrago A, Sánchez C. Mecanismos de acción de los inhibidores de cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 ----SGLT2----: Más allá del control de la glicemia. Revista colombiana de cardiología. 2019; 27(52).

Carvalho L, Ferreira M, Vieira M, Vaz C, Costa B. Associação dos inibidores do cotransportador SGLT2 ao tratamento de insuficiência cardíaca: uma revisão de literatura. Revista Eletrônica Acervo Médico. 2022; 10.

Carvalho L, Ferreira M, Vieira M, Vaz C, Costa B. Associação dos inibidores do cotransportador SGLT2 ao tratamento de insuficiência cardíaca: uma revisão de literatura. Revista Eletrônica Acervo Médico. 2022; 10.

Castillo A, Aucanshala C, Cáceres J, Ayala J, Bonilla S, Campos J, et al. Efecto de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en los linfocitos de pacientes con depresión. Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar. 2023; 7(1).

Contreras Á, Grassi B, Alfaro D, González F, Ortega V. Experiencia de uso de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 en diabéticos tipo 2. Revista médica de Chile. 2019; 147(9).

Gamarra-González D. Papel de los inhibidores de la absorción de la glucosa SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. 2020; 59(2).

Garnica-Cuéllar J, Lavallo-González F, Magaña-Serrano J, Almeda-Valdés P. Documento de consenso sobre el uso de los iSGLT2 en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. 2021.

Gómez J, Montes M, González J. El futuro en investigación y qué esperar de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 ----i-SGLT2---. Revista colombiana de cardiología. 2020; 27(52).

Hirschler V. Enfermedad renal diabética en pacientes pediátricos. Revista argentina de diabetes. 2017; 51(3).

Kuşkonmaz S. Diabetes Research Open Access: Sodium Glucose Cotransporter2 (SGLT2) Inhibitors. 2020; 8(2).

Masamitsu T, Kuniyuki N, Takuya K, Yoshinobu W, Masaoki H, Hayato T, et al. Low-dose sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor. 2022.

Mohammed M, Aburuz S, Sadek B, Akour A. Repurposing SGLT2 Inhibitors for Neurological Disorders. 2022; 27.

Pawlos A, Broncel M, Wóznia E, Górzela P. Neuroprotective Effect of SGLT2 Inhibitors. *Revista Molecules*. 2021; 26.

Peng X, Li L, Zhang M, Zhao Q, Wu K, Bai R, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Potentially Prevent Atrial Fibrillation by Ameliorating Ion Handling and Mitochondrial Dysfunction. *Frontiers in Physiology*. 2020; 11.

Perarnau S, García T, Durán M, Sanz Á. Efectos neurológicos en trabajadores expuestos a tolueno. *Revisión sistemática*. 2022; 68(268).

Pérez-Llanes R, Ruiz-Cárdenas J, Meroño-Gallut A, Fernández-Calero M, Ríos-Díaz J. Efectividad de la inhibición suboccipital combinada con corriente interferencial en pacientes con cefalea tensional crónica: Un ensayo clínico controlado aleatorizado. *Revista de neurología*. 2022; 37(9).

Ramos-Villegas Y, Padilla-Zambrano H, Blanco-Teherán C, López-Cepeda D, Quintana-Pájaro L, Corrales-Santander H, et al. N-Acetilcisteína en neuroprotección y lesión traumática cerebral: revisión de la literatura. *Revista chilena de neurocirugía*. 2017; 43(2).

Sandoval-Avila S, Diaz N, Gómez-Pinedo U, Canales-Aguirre A, Gutiérrez-Mercado Y, Padilla-Camberos E, et al. Efecto neuroprotector de fitoquímicos en cultivo de neuronas dopaminérgicas. *Revista de neurología*. 2019.

Sanidas E, Papadopoulou D, Hatzigelaki E, Grassos C, Velliou M, Barbetseas J. Sodium Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors Across the Spectrum of Hypertension. 2020; 33(3).

Santos E, Goncalves A. ESTUDO POR DOCAGEM MOLECULAR DE INIBIDORES DA ENZIMA GSK-3 β : UMA PROPOSTA PARA O TRATAMENTO DO TRANSTORNO BIPOLAR. *Revista Ifes Ciência*. 2019; 5(1).

Suay G, Bataller L. Complicaciones neurológicas de los inhibidores de punto de control inmunológico. *Revista de neurología*. 2019; 68(7).

Tentolouris A, Vlachakis P, Tzeravini E, Eleftheriadou I, Tentolouris N. SGLT2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019; 16(16).

Toloy L, Saab V, Cabral T, Bueno L, Costa T, Moreira G, et al. Use of Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitors in the treatment of heart failure: a literature review. *Research, Society and Development*. 2022; 11(6).

Torres N, Barros M, Gachet H, de Sousa L, dos Santos B, Nunes C, et al. Inibidores de SGLT2 no tratamento da Insuficiência Cardíaca. *Brazilian Journal of Health Review*. 2023; 6(3).

Vera M, Angel L, Rodríguez L, Cáceres A, Ortega J, Charris J, et al. Efecto del 2-aminoindano rígido, derivado del acenafeno, sobre la conducta estereotipada de ratas. Papel del sistema dopaminérgico cerebral. / Effect of the rigid 2-aminoindano, derived from acenaphthene, on stereotyped behavior in rats. *Role of brain do*. 2020; 61(3).

Wen-Hsuan T, Shih-Ming C, Sung-Chen L, Chun-Chuan L, Ming-Nan C, Ching-Hsiang L, et al. Effects of SGLT2 inhibitors. 2021.

Wu J, Liu Y, Wei X, Zhabg X, Ye Y, Li W, et al. Antiarrhythmic effects and mechanisms of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: A mini review. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022; 9.

Zhenghong L, Xiaoxuan M, Iqra I, Xueying Z, Sihui L, Little P, et al. Impact of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2). *Journal international publisher*. 2020; 11(9).

Zien Z, Lindley K, Bronwyn J, Vlado P. Canagliflozin and Stroke in Type 2 Diabetes Mellitus. 2019.

Todo el contenido de **LATAM Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades**, publicados en este sitio está disponibles bajo Licencia [Creative Commons](#) 