



Inhibidores del cotransportador de sodio - glucosa tipo 2

Sodium - glucose cotransporter type 2 inhibitors



¹**Dra. Irene María Acuña Núñez**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-0934-4593>

²**Dra. Daniela Sofía Padilla Elizondo**

Investigadora independiente, Alajuela, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0003-3950-6095>

³**Dra. Ana Guiselle Rojas Zúñiga**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-6696-916X>

Recibido
14/04/2021

Corregido
19/04/2021

Aceptado
20/05/2021

RESUMEN

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, pertenecen a un grupo farmacológico relativamente nuevo, los cuales se utilizan en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. La diabetes mellitus es una enfermedad crónica no transmisible, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, ha presentado un aumento significativo tanto en su incidencia como en su prevalencia. Ante esta problemática, se presenta un análisis detallado de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, los cuales son considerados significativamente por parte de la comunidad científica debido a su capacidad para disminuir el riesgo cardiovascular y evitar complicaciones médicas.

PALABRAS CLAVE: inhibidores del cotransportador de sodio - glucosa tipo 2; glucosuria; reabsorción tubular; diabetes mellitus; complicaciones de la diabetes.

ABSTRACT

Inhibitors of the sodium-glucose cotransporter type 2 belong to a relatively new pharmacological group, which are used in the treatment of type 2 diabetes mellitus. diabetes mellitus is a non-communicable chronic disease that according to the World Health Organization, has presented a significant increase in both its incidence and prevalence. Given this problem, a detailed analysis of the Inhibitors of the sodium-glucose cotransporter type 2 is presented, which are considered significantly by the scientific community due to their ability to reduce cardiovascular risk and avoid medical complications.

KEYWORDS: sodium - glucose transporter 2 Inhibitors; glucosuria; tubular reabsorption; diabetes mellitus; diabetes complications.

¹Médica general, graduada de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE). Cód. [MED16723](#). Correo: irene.cr@hotmail.com

²Médica general, graduada de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE). Cód. [MED16706](#). Correo: sofia.dpe@gmail.com

³Médica general, graduada de la de Iberoamérica (UNIBE). Cód. [MED16699](#). Correo: anarz23@gmail.com

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con investigaciones recientes, el tratamiento para la diabetes mellitus (DM) tipo 2, cuenta con una nueva alternativa farmacológica a partir de la creación de los inhibidores del cotransportador sodio - glucosa tipo 2 (ISGLT2).

Considerando que esta enfermedad produce una alta mortalidad y complicaciones severas en los pacientes, es necesario contar con investigaciones que conduzcan al mejoramiento de su calidad de vida (1). Con este fin, en esta investigación se realiza una revisión bibliográfica que permite sintetizar las principales características, indicaciones, dosis, beneficios y posibles efectos secundarios de la empagliflozina, daplagliflozina y la canagliflozina, con la intención de informar adecuadamente sobre esta alternativa farmacológica a la comunidad médica.

MÉTODO

Para la realización de este artículo se hizo una búsqueda en las bases de datos electrónicas Pubmed, Uptodate, Elesier, SciELO con las frases "ISGLT2", "DM2", "reabsorción tubular". También se analizaron datos en libros y un trabajo final de graduación. Todas las fuentes fueron creadas entre el 2016 y el 2020. En total se utilizaron 15 fuentes bibliográficas, tanto en idioma inglés y en español.

DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus (DM) es una patología que hace referencia a un trastorno

metabólico en el que ocurre un estado de hiperglucemia. Esta patología presenta varios tipos, entre ellos la DM tipo 1, DM tipo 2 y la diabetes gestacional. Propiamente para este análisis, se realiza un enfoque en la DM tipo 2, "caracterizado por grados variables de resistencia a la insulina, secreción alterada de insulina y aumento de la producción de glucosa hepática" (2).

Se han estudiado de manera exhaustiva numerosos factores de riesgo para el desarrollo de dicha enfermedad, dentro de ellos los más relevantes son los antecedentes heredofamiliares, la raza, el estilo de vida del paciente, y la presencia de comorbilidades como la hipertensión arterial y dislipidemia. Sin embargo, los dos principales factores de riesgo para su desarrollo son el exceso de peso corporal (índice de masa corporal mayor o igual a 25) y la inactividad física (2).

El órgano pancreático cuenta con funciones tanto exocrinas, que corresponde a la secreción de enzimas digestivas, y funciones endocrinas, dentro de las cuales se encuentra la producción del glucagón y la insulina. Esta última hormona, se produce en las células B de los islotes de Langerhans (2,3).

Existen diversos mecanismos que regulan la secreción de esta hormona, sin embargo, el más importante es el nivel de glucemia. Cuando este nivel, supera el umbral de 70 mg/dL, se estimula la entrada de la insulina a la célula B a través del transportador GLUT, allí se lleva a cabo un proceso de despolarización y posteriormente permite la secreción de insulina. Sin embargo, es importante recordar que lo anteriormente descrito es el proceso fisiológico para la secreción de la insulina, por tanto, en los

pacientes con DM tipo 2 este proceso no ocurre de igual manera (2).

Al aumentar el nivel glicémico en el cuerpo humano, se estimula la secreción de insulina. En los pacientes con DM tipo 2, este proceso se ve alterado debido a que cursan con niveles de glucemia tan elevados que la secreción usual de insulina ya no es suficiente para controlar los picos de glicemia, por lo tanto, el cuerpo con intención de generar un mecanismo compensatorio ante la pobre respuesta a la insulina inicialmente secretada, estimula aún más la secreción de insulina y se genera el estado conocido como resistencia a la insulina y posteriormente el hiperinsulinismo. Esta situación de manera repetitiva a largo plazo, conlleva a una función deficiente o inclusive el fallo de las células B (2,3).

Se debe recordar que la resistencia a la insulina es básicamente una disminución en la capacidad de la hormona para actuar sobre los distintos tejidos.

La DM es conocida por la gravedad de sus complicaciones y secuelas, las cuales se dividen en vasculares y no vasculares. Dentro de la rama de las no vasculares se encuentran las infecciones, glaucoma, cataratas, pérdida de la audición, disfunción sexual, diarrea, gastroparesia entre otros (2,14,15).

Por otra parte, las complicaciones vasculares se dividen en microvasculares y las macrovasculares. Las microvasculares comprenden la retinopatía tanto proliferativa como no proliferativa, neuropatía sensorial y autonómica y la nefropatía. Mientras que las macrovasculares incluyen la enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica (14,15).

Sin importar la clasificación de las complicaciones, todas afectan de manera significativa la calidad de vida del paciente y son un riesgo directamente proporcional para un aumento del riesgo cardiovascular. Este riesgo, son los factores que aumentan la probabilidad de presentar enfermedades

cardiovasculares y va de la mano con el riesgo de mortalidad (14,15).

Con intención de mejorar la calidad de vida del paciente y evitar llegar al punto en donde estén presentes las complicaciones antes señaladas, es que se ha formulado una propuesta para el manejo de esta enfermedad de manera integral. Inicialmente se debe brindar terapia no farmacológica que implica educar al paciente sobre en que consiste su padecimiento, la importancia de realizar cambios en estilo de vida, promoción de la actividad física y adecuada ingesta alimenticia.

Propiamente hablando de la terapia farmacológica, es fundamental tratar tanto la hiperglucemia como las comorbilidades existentes en cada uno de los pacientes con el fin de disminuir el riesgo cardiovascular. Usualmente, estos pacientes cursan con hipertensión, sobrepeso u obesidad, dislipidemia entre otros, que conllevan a un aumento del riesgo cardiovascular (2,3,11). Podemos clasificar en dos grupos el tratamiento farmacológico disponible para esta patología, los hipoglucemiantes orales y la terapia insulínica. Para efectos de este artículo se desarrollará el hipoglucemiante oral ISGLT2.

INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO- GLUCOSA TIPO 2

Los riñones son órganos que deben mantener el cuerpo humano en estado de homeostasis, por tanto, dentro de sus funciones se encuentra la regulación del volumen líquido corporal y eliminar los productos de degradación del metabolismo. Para cumplir con esta tarea deben llevar a cabo 3 procesos: filtración de la sangre que se da en el glomérulo, la reabsorción y la secreción que ocurre en el sistema tubular. En otras palabras, la sangre llega al glomérulo donde se da la filtración y se produce un ultrafiltrado de plasma que

posteriormente se traslada al sistema tubular donde se absorben las sustancias que el cuerpo requiere y posteriormente las sustancias que no son necesarias se eliminan mediante el proceso de secreción, ver **figura 1** (2,4).

Para este análisis, se debe enfocar la atención en la función renal en relación con la reabsorción de la glucosa ya que es el principal mecanismo por el cual los riñones intervienen en la homeostasis (4).

En pacientes desconocidos enfermos, el riñón filtra la glucosa en una cantidad aproximada de 180 gramos al día y secundariamente está llega al túbulo proximal donde se reabsorbe en casi su totalidad, y de ahí pasa a la circulación, esto debido a que es una fuente importante de energía gracias a los cotransportadores de sodio-glucosa tipo 2, conocidos como SGLT2 (4). Es debido a este proceso que los pacientes sanos no presentan excreción de glucosa mediante la orina, lo que se conoce como glucosuria.

Los ISGLT2 disminuye la hiperglucemia crónica promoviendo la excreción de glucosa a través de la orina y como consecuencia reduce los efectos cardíacos debido a la disminución de la glucotoxicidad, lo cual disminuye efectos nocivos como de los productos finales de la glicosilación avanzada y de radicales libres (7).

Por el contrario, en los pacientes que presentan DM tipo 2, el glomérulo filtra mayor cantidad de glucosa debido al estado de hiperglucemia existente y ante esta situación la actividad de los SGLT2 se encuentra aumentada. La concentración de glucosa plasmática a la que se alcanza el transporte máximo de glucosa es llamada umbral renal, y ocurre aproximadamente a los 200 mg/dL. Este umbral puede cambiar entre nefronas individuales, debido a variaciones en su actividad y capacidad de reabsorción (5).

Si bien es cierto desde el siglo XIX se iniciaron estudios con la florizina, que

corresponde a un glucósido que es considerado el prototipo de los ISGLT2, se documentó que a altas dosis era capaz de bloquear el transporte en varios tejidos de la glucosa y por ende producir glucosuria (5). La florizina es un potente inhibidor de SGLT1 y de SGLT2, pero con mayor afinidad por SGLT2. "Durante las investigaciones efectuadas en la década de 1980 se encontró que la excreción de glucosa en orina era efectiva para reducir la hiperglucemia mediante un mecanismo independiente de insulina, sin causar hipoglucemia (5).

Posteriormente se dejó de lado la florizina ya que cuenta con una absorción intestinal muy limitada y debido a que no es un inhibidor selectivo de SGLT2. Como se mencionó anteriormente, también cuenta con capacidad de inhibir SGLT1 y al suceder esto puede llegar a causar diarrea osmótica (5).

A partir de esos conocimientos se continuó la investigación sobre este proceso y desde el año 2012, se cuenta en el mercado farmacológico con un nuevo grupo de medicamentos llamados ISGLT2. Estos fármacos reducen la glucemia por inhibición selectiva de este cotransportador, que se expresa casi de manera exclusiva en el túbulo contorneado proximal de los riñones. Esto inhibe la reabsorción de glucosa, disminuye el umbral renal para glucosa y aumenta la excreción urinaria de glucosa, por tanto, el efecto hipoglucémico es independiente de la insulina y no se acompaña de cambios en la sensibilidad o secreción de la insulina (3).

Este grupo comparte características como el ser selectivos, reversibles y muy potentes. Debido a que pertenecen a la misma familia de hipoglucemiantes orales, todos actúan mejorando los niveles de glicemia. Sin embargo, el auge más importante se debe a que cada uno, presenta características que le permiten generar impacto sobre la

disminución de los factores que empeoran o aumentan el riesgo cardiovascular.

Efectos sobre sistema cardiovascular

- Presión arterial: se documentan reducciones significativas en la presión arterial, con predominio de la sistólica. Se considera que esto se debe como consecuencia de la diuresis osmótica inducida por la glucosuria, la depleción del volumen intravascular y la natriuresis. A largo plazo, este efecto se puede mantener al inhibir el sistema renina angiotensina aldosterona (6,13).
- Peso corporal: contribuyen a la pérdida de peso, esto se atribuye a la diuresis, la disminución del volumen intravascular y a largo plazo debido a la pérdida calórica mediante la glucosuria. También se ha documentado que el peso disminuido corresponde a grasa visceral (6,13).
- Proteinuria y función renal: brindan nefro protección ya que en los pacientes diabéticos tipo 2, el SGLT2 está trabajando adicional por tanto la reabsorción de sodio aumenta y esto conlleva a la presencia y progresión de microalbuminuria y descenso en la filtración glomerular. Al utilizar estos medicamentos, SGLT2, se neutraliza ese efecto al ocurrir la natriuresis. Se ha documentado que presentan reducción en la micro y macro albuminuria (6,13).
- Perfil lipídico: tienden a elevar de manera discreta el colesterol total, y generar disminución sobre los triglicéridos sin embargo lo hacen en rangos tan limitados que no se ha comprobado que su utilización posea efectos positivos o negativos sobre el riesgo cardiovascular (6,13).

Actualmente dentro de esta rama, se conoce a los siguientes medicamentos:

- Canagliflozina

- Dapagliflozina
- Empagliflozina

DAPAGLIFLOZINA

Fue el primer fármaco de este grupo aprobado en el 2012. Cuenta con indicación para el tratamiento de la DM tipo 2 que no ha logrado ser controlada con terapia integral, es decir cambios en el estilo de vida y metformina. También puede ser utilizado como complemento junto a otros fármacos hipoglicemiantes o en monoterapia siempre y cuando la metformina no sea tolerada por los pacientes (3,6,12,13).

Su selectividad por SGLT2 es 1.200 veces superior que por SGLT1 (6). Presenta una concentración plásmica alcanzado su pico a la 1,5 hora tras la ingesta, y cuenta con una vida media de 12 horas. Su absorción puede ser enlentecida si se consume junto a alimentos.

Su dosis terapéutica es de 10 mg cada día vía oral, esta dosis induce una glucosuria media de 70 g/día que condiciona una pérdida de 280 kcal/día (6).

Se conoce que reduce de manera significativa y mantiene esta disminución a largo plazo, tanto de la glucemia en ayunas como de la hemoglobina glucosilada. Adicionalmente se le han documentado beneficios como la pérdida de peso y la reducción en aproximadamente de 5 mmHg en la presión arterial sistólica. No se documentó aumento en el riesgo de hipotensión y deshidratación (3,6,12,13).

Hoy en día, ya se cuenta con una tableta que combina la metformina junto a la dapagliflozina. en monoterapia con 10 mg/día, se obtuvo una reducción de la HbA1c del 0,89% y un descenso ponderal de 3,2 kg. Combinada con metformina, la HbA1c se redujo un 0,84%, con un descenso de 2,86 kg que se mantuvo a largo plazo (6). Respecto a los efectos secundarios, se evidenció un aumento en la incidencia de infecciones del tracto urinario e infecciones

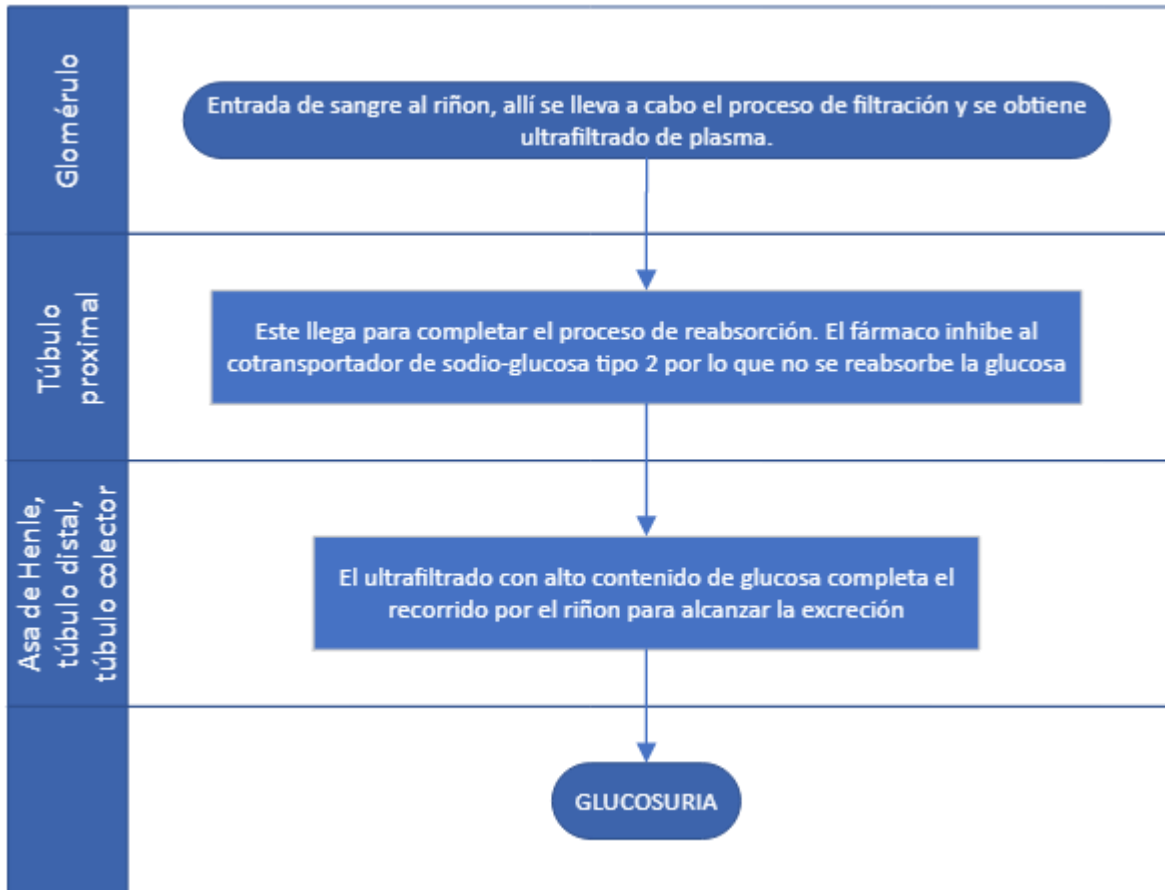
micóticas, sobre todo en mujeres. Esto claramente va ligado a la presencia de glucosuria a lo largo del tracto urinario, sin embargo, se ha propuesto que con educación al paciente sobre la importancia de una higiene correcta en la zona íntima, estas se pueden prevenir. También se ha

documentado mareos y dolores de espalda. (3,6,12,13).

Este fármaco es considerado categoría C, por tanto, no se puede utilizar durante el embarazo.

F

Figura 1. Diagrama mecanismo de acción inhibidores del cotransportador de sodio - glucosa tipo 2



Fuente. Dalama, B. and Mesa, J., 2021. Nuevos hipoglucemiantes orales y riesgo cardiovascular. Cruzando la frontera metabólica. [online] Revista Española de Cardiología. Available at: <6. <https://www.revvespcardiol.org/es-nuevos-hipoglucemiantes-orales-riesgo-cardiovascular--articulo-S0300893216303785>> [Accessed 13 April 2021].

CANAGLIFLOZINA

Se encuentra disponible desde el 2015. Igualmente, indicado para el tratamiento de la DM tipo 2 no controlada en terapia integral o bajo la presencia de intolerancia a la metformina (3,6,12,13).

Su selectividad por SGLT2 es 160 veces superior que por SGLT1 (6). Se debe tomar en ayunas. Presenta una concentración plasmática en una 1,5 hora y tiene una vida media de 13 horas. Su dosis va desde los 100 mg a los 300 mg cada día vía oral, y es considerado un fármaco dosis dependiente, debido a que presenta inhibición tanto de SGLT2 como de SGLT1 dependiendo de su dosis. La dosis usual es de 100 mg al día, sin embargo, se puede aumentar a la dosis máxima para obtener la doble inhibición. Esto siempre y cuando el paciente cuente con una tasa de filtración glomerular igual o arriba a 60.

Las dosis de 100mg y 300 mg inducen una glucosuria media de 70 y 119 g/día respectivamente y promueve una pérdida de 308 y 476 kcal/día (6).

"Una posible ventaja que puede ofrecer la inhibición dual es la reducción de la absorción intestinal de glucosa, con capacidad de estimular la secreción del péptido similar al glucagón tipo 1 y así potenciar la secreción posprandial de insulina, lo cual contribuye a mejorar la glucemia posprandial" (6).

Es importante destacar que con 100 y 300 mg, la reducción media de la HbA1c fue del 0,72 y el 0,89% respectivamente (5). Adicionalmente, "todos los estudios clínicos con canagliflozina han mostrado reducciones persistentes del 1-3,8% del peso corporal y la PAS" (6).

Este fármaco cuenta con una presentación comprimido que se incluye la canagliflozina y metformina.

Se han documentado bajas tasas de hipoglicemia en monoterapia, pero sí se

presenta una ligera elevación de hipoglicemia en combinación con sulfoniluras e insulina. Estos efectos se pueden controlar o prevenir con la ingesta de alimentos treinta minutos después de la toma del medicamento o con la reducción de las dosis (3,6,12,13).

Dentro de los efectos secundarios, se documentan las infecciones micóticas a nivel genital sobre todo en mujeres, estreñimiento, náuseas y sed. Las infecciones a nivel de los genitales se pueden prevenir con adecuada higiene y aseo por parte de los pacientes.

Este fármaco es considerado categoría C, por tanto, no se puede utilizar en embarazo.

EMPAGLIFLOZINA

Este medicamento se encuentra disponible en el mercado desde el 2104. Se autoriza su prescripción para el tratamiento de la DM tipo 2 en pacientes que han presentado falla o persisten descompensados ante un abordaje integral inicial y en monoterapia bajo la presencia de intolerancia a la metformina (3,6,12,13).

Es el de mayor selectividad por SGLT2 frente a SGLT1, unas 2.500 veces superior (6). Se debe tomar en ayunas, su concentración plasmática alcanza un pico a la 1,5 hora y su vida media es de 12 horas. Este fármaco presenta múltiples beneficios, entre ellos aumento en la producción del glucagón, así como reducción de glucemia en ayunas y hemoglobina glicosilada por tiempo prolongado.

Su dosis tiene un rango terapéutico entre los 10mg y los 25 mg, vía oral cada día. A dosis de 10 y 25 mg, inducen una glucosuria de 66,4 y 78,4 g/día que origina una pérdida de 265 y 313 kcal/día respectivamente (6).

En monoterapia o en combinación, con la dosis de 10 mg se ha demostrado una reducción media aproximada de HbA1c del 0,73%, y con la dosis de 25 mg, del 0,82%, con un descenso ponderal del 1-3,1% y de la

presión arterial sistólica (PAS)20–25 incluso en pacientes con insuficiencia renal en estadio 2-3 (6).

Documenta bajas tasas de hipoglicemia en monoterapia, y eleva estas tasas igual que la canagliflozina ante la combinación con sulfonilureas e insulina. Como se mencionó anteriormente, esto se puede prevenir tras la ingesta de alimentos 30 minutos después de la toma de la medicación (3,6,12,13).

Este medicamento comparte los efectos secundarios junto a los otros miembros de este grupo farmacológico, pero en particular destaca el prurito para este medicamento.

Este fármaco es considerado categoría C, por tanto, no se puede utilizar durante el embarazo.

SITUACIÓN ACTUAL EN COSTA RICA

Actualmente en la Caja Costarricense del Seguro Social no se cuenta con los ISGLT2 (8,9), sin embargo, estos fármacos están disponibles en la medicina privada.

A pesar de que Costa Rica no cuenta con una adecuada política para la regulación de los medicamentos, el 14 de marzo del 2020, el poder Ejecutivo divulgó una lista de medicamentos que son considerados adecuados y se permite su libre venta, esto lo que indica es que esos medicamentos no requieren de prescripción médica para su venta (10).

Dentro de esta lista, no se encuentran los ISGLT2, sin embargo, en las farmacias privadas cualquier persona que los desee puede adquirirlos.

CONCLUSIONES

En los pacientes con DM tipo 2, es de suma importancia recibir el tratamiento integral ya que usualmente cursan con comorbilidades que aumentan el riesgo cardiovascular.

Actualmente se cuenta con numerosos grupos farmacológicos para el control del

estado hiperglucémico, no obstante, los cotransportadores de Sodio-Glucosa tipo 2 brindan una novedosa alternativa para el abordaje de la enfermedad debido a que a diferencia del tratamiento tradicional, ofrecen beneficios como la disminución de peso corporal, reducción de cifras tensionales y reducción tanto en la glucemia en ayunas como en la hemoglobina glucosilada.

La identificación de estos beneficios en los pacientes y su consecuente impacto en la mejora de la condición de vida y disminución del riesgo cardiovascular, son lo suficientemente valiosos como para ser considerados como parte de las opciones terapéuticas a brindar por parte de los servicios de salud públicos y privados.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Diabetes [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2021 [citado 16 abril 2021]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>
2. Jameson J, Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Loscalzo J et al. Harrison's principles of internal medicine, 20e. 20th ed. Mc Graw Hill Education;2018; 932- 940.
3. Acuña I, Araya K, Chavarria D, Ganier JC. inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2: una nueva opción para la disminución de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 [Doctor]. Universidad de Iberoamerica; 2017.
4. Vallon, v. and thompson, s., 2018. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. [online] PMC. Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5884445/>> [Accessed 12 April 2021]
5. Lopez Hernandez, M., 2017. Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2), el riñón como objetivo en el control glucémico de la diabetes mellitus tipo 2. [online] SciELO. Available at: <[http://Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 \(SGLT2\), el riñón como objetivo en el control glucémico de la diabetes mellitus tipo 2](http://Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2), el riñón como objetivo en el control glucémico de la diabetes mellitus tipo 2)> [Accessed 13 April 2021].

6. Dalama, B. and Mesa, J., 2021. Nuevos hipoglucemiantes orales y riesgo cardiovascular. Cruzando la frontera metabólica. [online] Revista Española de Cardiología. Available at: <6. <https://www.revespcardiol.org/es-nuevos-hipoglucemiantes-orales-riesgo-cardiovascular--articulo-S0300893216303785>> [Accessed 13 April 2021].
7. Navarro J, Vinocour M. Cardiomiopatía diabética: entidad poco conocida y el impacto terapéutico de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el miocardio diabetico. Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR-HSJD [Internet]. 2018 [citado 12 abril 2020];(ISSN-2215 2741):11–26. Disponible en: https://www.google.co.cr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewi4yLs2fDvAhUEJt8KHQFPAnsQFjAAegQIAxAD&url=https%3A%2F%2Frevistas.ucr.ac.cr%2Findex.php%2Fclinica%2Farticle%2Fdownload%2F36489%2F37130%2F&usq=AOvVaw0TXFccBr-TOTLT_Re30C02
8. Solís Ramírez MI. CCSS eleva arsenal para enfrentar la diabetes [Internet]. Caja Costarricense del Seguro Social . 2018 [citado 12 abril 2021]. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr/noticia?ccss-eleva-arsenal-para-enfrentar-la-diabetes>
9. Lista Oficial de Medicamentos [Internet]. Caja Costarricense del Seguro Social . 2021 [citado 12 abril 2021]. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr/lom>
10. Declaratoria Medicamentos de Venta Libre al Consumidor // Decreto Ejecutivo : 35595 . Sistema Costarricense de Información Jurídica ; 2010. Disponible en: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=RTC&nValor1=1&nValor2=66738&nValor3=83855&strTipM=TC
11. Kautzky-Willer A, Harreite, J, Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. Endocrine Reviews [Internet]. 2016 [citado 12 abril 2016];37(Issue 3):278–316. Disponible en: <https://academic.oup.com/edrv/article/37/3/278/2354724>
12. Margonato, d., galati, g., mazzetti, s., cannistraci, r., perseghin, g., margonato, a. and cortara, a., 2021. Renal protection: a leading mechanism for cardiovascular benefit in patients treated with SGLT2 inhibitors. [online] PMC. Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7895775/>> [Accessed 13 April 2021].
13. Vargas Delgado AP, Requena Ibañez JA, Santos-Gallego CG, Badimon JJ. ¿Son los inhibidores del receptor SGLT2 fármacos antidiabéticos o cardiovasculares?. ELSEVIER [Internet]. 2021 [citado 12 abril 2021];33:33–40. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15-articulo-son-inhibidores-del-receptor-sgl2-S0214916820300838?referer=buscador>
14. Costo-Muriel C, Martín-Carmona J, Pérez-Belmonte L. Complicaciones macrovasculares de la diabetes. ELSEVIER [Internet]. 2020 [citado 12 abril 2021];13:891–899. Disponible en: <https://www.medicineonline.es/es-complicaciones-macrovasculares-diabetes-articulo-S0304541220302122?ref=busqueda&ant=S0213485320302243&sig=S0304541220302134>
15. García-Ocañ P, Cobos-Palacios L, Caballero-Martínez L. Complicaciones microvasculares de la diabetes. ELSEVIER [Internet]. 2020 [citado 12 abril 2021];13:900–910. Disponible en: <https://www.medicineonline.es/es-complicaciones-microvasculares-diabetes-articulo-S0304541220302134?ref=busqueda&ant=S0304541220302122&sig=S030454122030216X>