

farmacología Cardiovascular 57

Publicación independiente de Farmacología y Fisiopatología cardiovascular aplicada | AÑO 19 | N° 57 | SEGUNDA ETAPA | JUNIO DE 2023

ISSN 2344-9799

Gliflozinas en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

Agustina Piccinato, Silvina L Cacia,
Ezequiel J Zaidel

Gliflozinas: Una revisión actualizada de su farmacocinética y las interacciones más relevantes

Sol Song, Agustina Piccinato, Juan J Sterba, Ornella N Robino,
María Candelaria Ramos, Silvina L Cacia, Ezequiel J Zaidel



Farmacología Cardiovascular

Publicación independiente de Farmacología
y Fisiopatología cardiovascular aplicada.

Editorial Sciens

Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB)
Tel/Fax. (54 11) 2092 1646
www.sciens.com.ar - info@sciens.com.ar

Director

Luis María Zieher

Director Asociado

Pablo Terrens

Editores

Pedro Forcada
Héctor Alejandro Serra
Ernesto Miguel Ylarri
Ezequiel José Zaidel

Sumario

Artículos y revisiones

4 | Gliflozinas en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

Dra. Agustina Piccinato, Dra. Silvina L. Cacia, Dr. Ezequiel J. Zaidel

Las gliflozinas habían demostrado ser fármacos útiles en sujetos con diabetes tipo 2 con una reducción de aproximadamente el 30% en la incidencia de insuficiencia cardíaca. Por ello, fueron evaluadas como terapéutica de la insuficiencia cardíaca. En este artículo se revisa la fisiopatología, mecanismo de acción y descripción de los resultados de los dos grandes ensayos clínicos pivotaes: DAPA-HF y EMPEROR-Reduced., donde se comprobó la seguridad y eficacia de los inhibidores SGLT2 en la terapéutica, incorporándose como el cuarto pilar del tratamiento de los pacientes con IC crónica y fracción de eyección reducida..

10 | Gliflozinas: Una revisión actualizada de su farmacocinética y las interacciones más relevantes

Sol Song, Agustina Piccinato, Juan J. Sterba, Ornella N. Robino, María Candelaria Ramos, Silvina L. Cacia, Ezequiel J. Zaidel

Pocas intervenciones han tenido tanto y tan rápido impacto en la salud cardiometabólica como las gliflozinas. En este artículo se revisan los aspectos farmacocinéticos de las gliflozinas disponibles en la actualidad en latinoamérica, y se analizan las interacciones más relevantes. Estos aspectos son esenciales para una terapéutica apropiada.

Esta publicación es realizada por docentes, investigadores y médicos asistenciales especializados en Farmacología, Fisiopatología y Clínica Cardiovascular, quienes publican sus trabajos de revisión o investigación en carácter individual e independiente.

El material publicado (trabajos, cartas al lector, comentarios) en la revista **Farmacología Cardiovascular**, representan la opinión de sus autores; y no reflejan necesariamente la opinión de la Dirección o de la Editorial de la revista.

La mención de determinadas entidades comerciales, productos o servicios en esta publicación no implica que el Director o la Editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto y sobre los contenidos de los anuncios de productos y servicios.

Registro de propiedad intelectual N° 5236446. Impreso en Artes Gráficas del Sur, Av. Australia 2924 - CABA - Argentina.

Diseño de tapa e interior DCV Leandro Otero. La revista **Farmacología Cardiovascular** es propiedad de Sciens SRL. ISSN 2344-9799.

Gliflozinas en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

Dra. Agustina Piccinato, Dra. Silvina L Cacia, Dr. Ezequiel J Zaidel

Grupo de investigación en Farmacología Cardiovascular.
Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Resumen

Las gliflozinas habían demostrado ser fármacos útiles en sujetos con diabetes tipo 2 con una reducción de aproximadamente el 30% en la incidencia de insuficiencia cardiaca. Por ello, fueron evaluadas como terapéutica de la insuficiencia cardíaca. En este artículo se revisa la fisiopatología, mecanismo de acción y descripción de los resultados de los dos grandes ensayos clínicos pivotales: DAPA-HF y EMPEROR-Reduced., donde se comprobó la seguridad y eficacia de los inhibidores SGLT2 en la terapéutica, incorporándose como el cuarto pilar del tratamiento de los pacientes con IC crónica y fracción de eyección reducida..

Palabras clave

Insuficiencia cardiaca – Inhibidores SGLT2 – Empagliflozina – Dapagliflozina – Mortalidad cardiovascular.

La insuficiencia cardiaca es un síndrome y muchísimas noxas o enfermedades primarias son capaces de provocarla, pero presenta manifestaciones comunes: signos y síntomas típicos, biomarcadores, y hallazgo de alteraciones estructurales en los estudios de imágenes (ecocardiograma y resonancia cardíaca principalmente).

Si bien existen múltiples maneras de clasificarla, una convención para orientar terapéuticas es dividirla en si predomina la disfunción contráctil (evidenciada por una fracción de eyección reducida, usualmente <40%), o si se encuentra preservada la contractilidad pero existe una alteración en la relajación con elevación de las presiones de llenado, o disfunción diastólica (usualmente asociado a hipertrofia ventricular izquierda, dilatación auricular, y signos ecocardiográficos de alteración en la relajación, con fracción de eyección > 55% o >50%). Las normativas de diferentes sociedades científicas han incorporado un grupo intermedio o con leve disfunción, entre 40 y 49%, donde pueden superponerse los mecanismos.

A lo largo de la historia, hemos sido testigos del desarrollo de varios grupos farmacológicos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Producto de su aplicación, se ha logrado mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes de

una manera considerable. Más recientemente, el advenimiento de un nuevo grupo farmacológico ha producido una verdadera revolución en lo que a esta patología respecta. Se trata de las gliflozinas, inhibidores del cotransporte sodio glucosa renal tipo 2 (i-SGLT2). Su mecanismo de acción radica en la reducción de la reabsorción de glucosa a nivel renal.

Tal como sabemos, gran parte de la glucosa filtrada se reabsorbe por los transportadores SGLT tubulares. Existen dos isoformas del mismo, SGLT1 y SGLT2. El primero se expresa en el segmento S3 del túbulo contorneado proximal (TCP) y reabsorbe 10% de la glucosa filtrada. Posee gran afinidad por la misma pero poca capacidad. El SGLT2 está presente a nivel del segmento S1 y S2 del TCP, reabsorbe el 90% de la glucosa filtrada, posee menor afinidad pero mayor capacidad de transporte. La gliflozinas, al inhibir de forma selectiva y reversible el SGLT2 (excepto sotagliflozina que inhibe también SGLT1 y canagliflozina que inhibe parcialmente al SGLT1 también) generan glucosuria, natriuresis y diuresis osmótica disminuyendo así la precarga, postcarga, las presiones de llenado y el estrés parietal.

El aumento de la natriuresis genera mayor llegada de sodio a la mácula densa lo que hace que se estimule el feedback túbulo-glomerular provocando vasoconstricción de la arteriola aferente, con la consiguiente disminución del hiperfiltrado glomerular, llevando así a una mejoría del daño renal. Cabe destacar que es esperable con el inicio del tratamiento una elevación transitoria de los niveles de creatinina, que no requieren modificación o interrupción del fármaco. Al disminuir la congestión renal y el hiperfiltrado mejora la función de las células yuxtaglomerulares encargadas de secretar eritropoyetina, mejorando así los valores de hematocrito.

Por otro lado, se postula que por semejanza en la estructura del intercambiador Na/H (NHE) con los SGLT, las gliflozinas podrían inhibir a los primeros, sobretudo a la isoforma 1 presente en el miocardio y en los vasos, responsable de mantener el pH miocárdico y de evitar la lesión por isquemia-reperusión. A su vez, las gliflozinas también reducen la actividad del NHE en el sarcolema, lo cual disminuye la proteína-kinasa-II dependiente del calcio y de la calmodulina. Esto provoca aumento del calcio mitocondrial mejorando así la relajación y la contractilidad de la fibra. Además, estas moléculas, mejoran el metabolismo miocárdico aumentando la concentración de cetonas que optimizan la disponibilidad del ATP.

Por último, se ha evidenciado que poseen efectos antiinflamatorios al estimular las enzimas AMPK (adenosín monofosfato kinasa) y SIRT1 (sirtuina) que aumentan la actividad antioxidante, antiinflamatoria, reducen la liberación de radicales libres y mejoran la actividad mitocondrial.

Dicho esto, el objetivo del presente trabajo es realizar una revisión de la evidencia disponible acerca de la eficacia, segu-

ridad y efectos adversos relacionados al uso de gliflozinas en la insuficiencia cardíaca.

Estudio DAPA-HF

Contó con un comité independiente de monitoreo de datos y seguridad. Los análisis realizados por el patrocinador fueron replicados por un grupo académico independiente en la Universidad de Glasgow.

Se incluyeron mayores de 18 años con FEV de 40% o menos, y NYHA grado II, III o IV. Se requería que los pacientes tuvieran NT-proBNP mayor a ≥ 600 pg/ml (o ≥ 400 si tuvieron hospitalización por IC el año previo, o ≥ 900 si tenían FA), con tratamiento médico óptimo para IC. Con respecto a los sujetos que tenían DM2, se debía considerar precaución con el uso de insulina o sulfonilureas. Los principales criterios de exclusión eran DM1, hipotensión, pacientes inestables hemodinámicamente, o con insuficiencia renal grave (depuración menor a 30).

Se aleatorizó a dapagliflozina 10 mg o placebo en proporción 1:1 y se determinaron eventos los 14 días, 60 días, y luego cada 4 meses. Se permitía por única vez una reducción de dosis a 5 mg o suspensión transitoria del fármaco si aparecían deterioro grave de la función renal, deshidratación o hipotensión.

Considerando una tasa de eventos de 11% anual, se estimó que se debían reclutar 4500 pacientes para presentar 844 eventos del desenlace principal combinado, lo que otorgaría un error alfa de .05 y un poder del 90% para demostrar una reducción del riesgo de 0.8. El análisis fue por intención de tratar (incluyó a todos los sujetos aleatorizados).

El período de selección fue entre 2017 y 2018, y se incluyeron pacientes de 20 países (45% tenían DM2), seguidos en promedio por 18 meses (más del 98% continuaba con las evaluaciones completas hacia el final del estudio). Es destacable que de los más de 8000 sujetos seleccionados, un 50% presentaron falla de selección (*screening failure*) siendo atribuido principalmente a los valores de BNP remitidos al laboratorio central, que se encontraban por debajo del rango para la inclusión.

El criterio de valoración principal combinado de empeoramiento de IC (hospitalización o visita a guardia requiriendo diuréticos IV) o muerte cardiovascular fue del 16,3% en el grupo de dapagliflozina y 21,2% en el grupo placebo, una reducción absoluta de casi 5% y reducción del riesgo relativo del 26% (HR 0,74; IC 95%, 0,65 a 0,85; $P < 0,001$). Ello se traduce en un número necesario a tratar de 21 sujetos para reducir un evento principal.

Se redujeron significativamente cada uno de los desenla-

ces por separado, hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (reducción del 30%), muerte cardiovascular (reducción del 18%), y se destaca una reducción de la mortalidad por cualquier causa del 17%. También se redujeron los desenlaces secundarios como el criterio combinado sin visitas a guardia (reducción del 25%), mejoría en los síntomas relacionados a la IC (evaluado por puntaje de Kansas City), incremento global de 2.3 puntos, con 15% más de probabilidad de mejorar al menos 5 puntos del cuestionario. El beneficio de dapagliflozina se mantuvo en todos los subgrupos, y se halló un probable mayor beneficio en los sujetos que se encontraban en clase funcional II.

Otro hecho llamativo fue que no se hallaron efectos adversos graves, sino lo contrario: hubo menos eventos de depleción de volumen o eventos renales graves en comparación con placebo.

Subestudios y hallazgos *post-hoc*:

- Efectos en las arritmias: La dapagliflozina redujo todos los desenlaces relacionados a arritmias graves en comparación con placebo: Criterio combinado de arritmia ventricular, paro cardíaco resucitado o muerte súbita: 5,9% vs. 7,4% con placebo ($p = 0,037$); arritmia ventricular: 2,1% vs. 2,7%; paro cardíaco resucitado: 0,2% y 0,1%; muerte súbita: 3,9% con dapagliflozina vs. 4,8% con placebo.

- Efectos estratificados por niveles de troponina: beneficio en todos los cuartiles de valores de troponina basal.

- Efectos estratificados por edad: hay una leve tendencia a mayor beneficio de la dapagliflozina a medida que incrementa la edad (Aunque la p de interacción fue neutral).

- Efectos estratificados por la dosis de furosemida: sin diferencias, aunque en el grupo sin furosemida el HR fue de 0.57.

- Efectos estratificado por el uso de fármacos concomitantes: Similares beneficios en pacientes que usaban dosis bajas o altas de IECA-BRA, ARM, ARNI, BBloqueantes.

- Efectos en la tasa de eventos recurrentes; reducción similar del tiempo al primer evento (25%) y de eventos recurrentes.

Estudio EMPEROR-Reduced

En paralelo, se desarrolló el estudio EMPEROR. Los autores refieren que el DAPA-HF incluyó principalmente a pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo de grado leve a moderado, mientras que en el ensayo EMPEROR-Reduced, se evaluó una gliflozina en una población de pacientes con IC crónica con una mayor severidad de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

Tabla 1

	DAPA HF	EMPEROR Reduced
N°	4744	3730
Grupos	Dapagliflozina 10 mg vs placebo	Empagliflozina 10 mg vs placebo
Criterios inclusión	FEy < 40%; NYHA II-IV; NT-proBNP mayor a ≥ 600 pg/ml (o ≥ 400 si tuvieron hospitalización por IC el año previo, o ≥ 900 si tenían FA), tratamiento médico óptimo para IC	FEy < 40%; NYHA II-IV tratamiento médico óptimo para IC; NT- proBNP > 1000 si FEy 30-35%; > 2500 si FEy 35-40%
Seguimiento	18,2 meses	16 meses
Punto final primario	Muerte cardiovascular, hospitalización o reagudización de IC	Muerte cardiovascular, primera hospitalización por IC
Resultado de variable principal	11,6 vs 15,6 eventos/100 pacientes-año HR 0,75 (0,65 - 0,85) $p < 0,001$	15,8 vs 21 eventos/100 pacientes-año HR 0,75 (0,65 - 0,86) $p < 0,001$
NNT	21	19
Mortalidad Cardiovascular	HR 0,82 (0,69-0,98)	HR 0,92 (0,75-1,12)
Mortalidad por cualquier causa	HR 0,83 (0,71-0,97)	HR 0,92 (0,77-1,10)
Hospitalizaciones por IC	HR 0,7 (0,59-0,83)	HR 0,69 (0,59 - 0,81)
Empeoramiento de la función renal	HR 0,71 (0,44-1,16)	HR 0,50 (0,32-0,77)

Fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo y basado en eventos, llevado a cabo en 520 centros en 20 países. El comité ejecutivo desarrolló y supervisó el protocolo, el plan de análisis estadísticos y realizó una interpretación independiente de los resultados. Por otro lado, un comité independiente de monitoreo de datos y seguridad revisó los datos de seguridad. Los análisis estadísticos fueron realizados por el patrocinador con supervisión del liderazgo académico del ensayo, y un estadístico independiente replicó y verificó los análisis.

Los criterios de inclusión fueron similares al DAPA-HF, pero se evaluó específicamente a pacientes de mayor riesgo: Se limitó el número de pacientes con FEY mayor a 30% (debían tener hospitalización por IC 12 meses previos o un nivel muy elevado de NT-proBNP, de al menos 1000 pg/ml (FEY 31 a 35%) o más de 2500 pg/ml (FEY 36 al 40%), en comparación con un nivel de 600 pg/ml o más si la FEY era menor que 30%. Se exigían niveles más elevados (el doble) si los pacientes tenían FA. Los criterios de exclusión fueron similares al DAPA-HF.

Los investigadores estimaron que el fármaco podría reducir 20% el desenlace principal combinado, y para poder demostrarlo se requerirían 841 eventos con un poder del 90% y error alfa de 0.05. Entre 2017 y 2019, se reclutaron 7220 sujetos de los cuales la mitad fueron excluidos por los niveles de NT-proBNP, permaneciendo para el análisis 3730 pacientes, la mitad con diabetes, la mitad tenían menos de 60 de depuración de creatinina, la mayoría tenían menos de 30% de FEY y más de 1000 pg/ml de NT-proBNP. A diferencia del DAPA-HF un 17% interrumpieron el producto de investigación antes de finalizar el estudio. Se debe mencionar que hacia el final

del estudio la pandemia COVID-19 impidió completar adecuadamente la información y seguimiento de un porcentaje de los sujetos.

La mediana de duración fue de 16 meses, y se observó una reducción significativa del criterio de valoración principal de hospitalización por IC o muerte cardiovascular (5 puntos absolutos! 19.4% vs 24.7%, HR=0.75, es decir 25% de reducción del riesgo relativo, $P<0.001$). Esto se tradujo en un número necesario a tratar de 19 sujetos para evitar un desenlace combinado. Cuando se analizó por separado, se redujo la hospitalización (HR 0,69; IC del 95%, 0,59-0,81) pero no la mortalidad CV (IC del 95%, 0,75 a 1,12). En el análisis de subgrupos los desenlaces fueron similares.

Otros resultados destacables fueron la reducción de hospitalizaciones totales por IC (30%), enlentecimiento de la curva de caída del filtrado glomerular (1.73 ml/min menos de reducción por año que el placebo). Es más, un desenlace renal compuesto preespecificado (diálisis, trasplante o una reducción severa y sostenida en la tasa de filtración glomerular) se redujo a la mitad (HR 0.5, $p < 0.01$). La mortalidad por cualquier causa no se redujo significativamente (13,4% vs 14,2%, RR 0,92; IC del 95%, 0,77 a 1,10).

El puntaje Kansas mejoró en promedio 1.7 puntos absolutos; el nivel de HbA1c se redujo mínimamente (-0.16), el hematocrito se incrementó 2.3%, hubo un mayor descenso del NT-proBNP que el placebo, y el peso se redujo menos de 1 kg. Con respecto a los efectos adversos, se observó un incremento significativo en la tasa de infecciones genitales (esperado), sin hallar otros EA de relevancia.

Figura 1



Metanálisis

Junto con la publicación del EMPEROR-R, Faiez Zannad presentó el metaanálisis de ambos estudios en Lancet: De los 8.474 pacientes combinados de ambos ensayos, el efecto estimado del tratamiento fue una reducción del 13% en la mortalidad por cualquier causa (HR combinado 0,87, IC del 95% 0,77-0,98; $p=0,018$) y una reducción del 14% en la mortalidad cardiovascular (0,86, 0,76-0,98; $p=0,027$). La inhibición del SGLT2 se acompañó de una reducción relativa del 26% en el riesgo combinado de muerte cardiovascular o primera hospitalización por insuficiencia cardíaca (0,74, 0,68-0,82; $p<0,0001$), y de una disminución del 25% en el compuesto de hospitalizaciones recurrentes por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular (0,75, 0,68-0,84; $p<0,0001$).

El criterio de valoración renal compuesto también se redujo (0,62, 0,43-0,90; $p=0,013$). Los efectos combinados del tratamiento mostraron beneficios consistentes para los subgrupos de edad, sexo, historia de diabetes o no, tratamiento con ARNI y función renal basal. Se halló que los pacientes en clase funcional 2 tenían mayor beneficio.

Entonces, los efectos de estas dos gliflozinas en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca fueron consistentes en los dos ensayos independientes y sugieren que estos fármacos también mejoran los desenlaces renales y reducen la mortalidad por cualquier causa y cardiovascular en pacientes IC y fracción de eyección reducida.

Mecanismos atribuidos al beneficio

Tal como se ha nombrado al inicio de esta presentación, las gliflozinas poseen múltiples mecanismos que pueden contribuir a su efecto beneficioso en la insuficiencia cardíaca.

Su efecto natriurético y glucosúrico inicial lleva a una reducción de la precarga que, a diferencia del resto de los diuréticos conocidos, se debe a la disminución del volumen intersticial y no del intravascular, lo que previene la activa-

ción de sistemas neurohumorales. De esta forma, disminuyen las presiones de llenado y el estrés parietal. Gracias a estos efectos iniciales llevan a un alivio sintomático en los primeros días, puesto en evidencia a través de los puntajes de calidad de vida en los ensayos clínicos.

A largo plazo, los efectos previamente descritos sobre el metabolismo cardíaco, el intercambiador NHE, efectos hemodinámicos, antiinflamatorios, antioxidantes y sobre el hematocrito llevan a mejoría en el remodelado cardíaco. De acuerdo a estos beneficios, los inhibidores de SGLT2 han sido un grupo terapéutico revolucionario en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Incorporación a las guías de práctica clínica

Las guías europeas ESC del 2021, y las guías estadounidenses AHA ACC HFSA del 2022 incorporaron a Dapagliflozina y Empagliflozina con recomendación clase 1 nivel de evidencia A. Más allá de ello, en sujetos con fracción de eyección reducida y diabetes concomitante, recomiendan a las gliflozinas como grupo para la prevención de eventos de insuficiencia cardíaca clínica. Es esperable que el resto de las sociedades científicas incorporen a estos dos fármacos a sus recomendaciones de práctica clínica lo que llevará a una implementación progresiva de las gliflozinas.

Implementación de las gliflozinas en pacientes con insuficiencia cardíaca

En sujetos con IC y fracción de eyección reducida, en diferentes registros se reconoce que la prevalencia de diabetes tipo 2 es del 30 al 50%, por lo que en ellos podrían implementarse inmediatamente (recordar que las gliflozinas se encuentran en los planes de reintegro del 100% para diabetes con enfermedad CV). Sin embargo, los costes actuales pueden ser una barrera para los sujetos con IC sin diabetes, en los que los sistemas de salud probablemente demoren en incorporarlas a pesar del claro beneficio en reducción de hospitalizaciones y mortalidad.

Referencias bibliográficas

1. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al., on behalf of the DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
2. Adamson C, Docherty KF, Heerspink HJ, et al. Initial Decline (Dip) in Estimated Glomerular Filtration Rate After Initiation of Dapagliflozin in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Insights From DAPA-HF. *Circulation* 2022;146:438-49.
3. Docherty KF, Simpson J, Jhund PS, et al. Effect of Dapagliflozin, Compared With Placebo, According to Baseline Risk in DAPA-HF. *JACC Heart Fail* 2022;10:104-18.
4. Berg DD, Docherty KF, Sattar N, et al. Serial Assessment of High-Sensitivity Cardiac Troponin and the Effect of Dapagliflozin in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: An Analysis of the DAPA-HF Trial. *Circulation* 2022;145:158-69.
5. Curtain JP, Docherty KF, Jhund PS, et al. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF. *Eur Heart J* 2021;42:3727-38.

- 6. Light PE. Decoding the effects of SGLT2 inhibitors on cardiac arrhythmias in heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3739-40.
- 7. Jhund PS, Ponikowski P, Docherty KF, et al. Dapagliflozin and Recurrent Heart Failure Hospitalizations in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: An Analysis of DAPA-HF. *Circulation* 2021;143:1962-72.
- 8. Shen L, Kristensen SL, Bengtsson O, et al. Dapagliflozin in HFrEF Patients Treated With Mineralocorticoid Receptor Antagonists: An Analysis of DAPA-HF. *JACC Heart Fail* 2021;9:254-64.
- 9. Zannad F, Rossignol P. Mineralocorticoid Receptor Antagonists and SGLT2 Inhibitor Therapy: The Best of Both Worlds in HFrEF. *JACC Heart Fail* 2021;9:265-7.
- 10. Docherty KF, Jhund PS, Anand I, et al. Effect of Dapagliflozin on Outpatient Worsening of Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of DAPA-HF. *Circulation* 2020;142:1623-32.
- 11. Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, et al. Effect of Dapagliflozin in Patients With HFrEF Treated With Sacubitril/Valsartan: The DAPA-HF Trial. *JACC Heart Fail* 2020;8:811-8.
- 12. Ahmad T, Desai NR. Quadruple Therapy Is the New Standard of Care for HFrEF. *JACC Heart Fail* 2020;8:819-21.
- 13. Jackson AM, Dewan P, Anand IS, et al. Dapagliflozin and Diuretic Use in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in DAPA-HF. *Circulation* 2020;142:1040-54.
- 14. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, et al. Effects of Dapagliflozin in DAPA-HF According to Background Heart Failure Therapy. *Eur Heart J* 2020;41:2379-92.
- 15. Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF. *Circulation* 2020;141:100-11.
- 16. Kosiborod MN, Jhund P, Docherty KF, et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function and Quality of Life in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results from the DAPA-HF Trial. *Circulation* 2020;141:90-9.
- 17. Fang JC. Heart-Failure Therapy — New Drugs but Old Habits? *N Engl J Med* 2019;381:2032-42.
- 18. Docherty KF, Simpson J, Jhund PS, et al. Effect of Dapagliflozin, Compared With Placebo, According to Baseline Risk in DAPA-HF. *JACC Heart Fail* 2022;10:104-18.
- 19. Berg DD, Docherty KF, Sattar N, et al. Serial Assessment of High-Sensitivity Cardiac Troponin and the Effect of Dapagliflozin in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: An Analysis of the DAPA-HF Trial. *Circulation* 2022;145:158-69.
- 20. Packer M, Anker SD, Butler J, et al., on behalf of the EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes With Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24.
- 21. Doehner W, Anker SD, Butler J, et al. Uric acid and sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J* 2022;Jul 5:[Epub ahead of print].
- 22. Ferreira JP, Zannad F, Butler J, et al. Empagliflozin and serum potassium in heart failure: an analysis from EMPEROR-Pooled. *Eur Heart J* 2022;43:2984-93.
- 23. Editorial: Verma S, Dhingra NK, Pandey AK, Cosentino F. Emerging role for SGLT2 inhibitors in mitigating the risk of hyperkalemia in heart failure. *Eur Heart J* 2022;43:2994-6.
- 24. Packer M, Butler J, Zannad F, et al. Empagliflozin and Major Renal Outcomes in Heart Failure. *N Engl J Med* 2021;385:1531-3.
- 25. Lam CS, Ferreira JP, Pfarr E, et al. Regional and ethnic influences on the response to empagliflozin in patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J* 2021;42:4442-51.
- 26. Butler J, Anker SD, Filippatos G, et al. Empagliflozin and Health-Related Quality of Life Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J* 2021;42:1203-12.
- 27. Spertus JA. Quality of Life in EMPEROR-Reduced: Emphasizing What Is Important to Patients While Identifying Strategies to Support More Patient-Centered Care. *Eur Heart J* 2021;42:1213-15.
- 28. Packer M, Anker SD, Butler J, et al., on behalf of the EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload: EMPEROR-Reduced Trial. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1381-92.
- 29. Kosiborod MN, Vaduganathan M. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Volume or Value? *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1393-6.
- 30. Ferreira JP, Zannad F, Pocock SJ, et al. Interplay of Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Empagliflozin in Heart Failure: EMPEROR-Reduced. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1397-407.
- 31. Greene SJ, Khan MS. Quadruple Medical Therapy for Heart Failure: Medications Working Together to Provide the Best Care. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1408-11.
- 32. Packer M, Anker SD, Butler J, et al., on behalf of the EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* 2021;143:326-36.
- 33. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396(10254):819-829. doi:10.1016/S0140-6736(20)31824-9.
- 34. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021; [published online August 26, 2021]. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
- 35. Writing Committee Members; ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Card Fail*. 2022;28(5):e1-e167. doi:10.1016/j.cardfail.2022.02.010.

Gliflozinas:

Una revisión actualizada de su farmacocinética y las interacciones más relevantes

Sol Song, Agustina Piccinato, Juan J. Sterba, Ornella N. Robino, María Candelaria Ramos, Silvina L. Cacia, Ezequiel J. Zaidel

Grupo de Investigación en Farmacología Cardiovascular, Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Contacto:

1era cátedra de Farmacología, Universidad de Buenos Aires. Paraguay 2155 piso 15. ezaidel@fsg.edu.ar 5258-5350

Resumen

Pocas intervenciones han tenido tanto y tan rápido impacto en la salud cardiometabólica como las gliflozinas. En este artículo se revisan los aspectos farmacocinéticos de las gliflozinas disponibles en la actualidad en latinoamérica, y se analizan las interacciones más relevantes. Estos aspectos son esenciales para una terapéutica apropiada.

Palabras clave

Gliflozinas – Inhibidores SGLT2 – Cotransporte sodio-glucosa tipo 2 – Diabetes tipo 2 – Insuficiencia cardíaca – Insuficiencia renal – Farmacocinética – Interacciones.

Introducción y objetivos

El primer inhibidor de SGLT2 natural, Florizina, fue descrito en 1835, cuando se aisló de la corteza de la raíz del árbol de manzana. Se caracteriza por su baja solubilidad en agua y casi nula absorción en el tracto digestivo. Tomando como base la estructura de la Floridzina se desarrollaron los c-aril glucósidos como la Dapagliflozina y Canagliflozina. Tanto ellas como la Empagliflozina y la Ertugliflozina, están aprobadas por la FDA (Food and Drug Administration) y la EMEA (Unión Europea).

Las Gliflozinas son una familia de fármacos desarrollados originalmente como una alternativa en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) cuyo mecanismo de acción principal radica en la inhibición del SGLT2, un cotransportador encargado de reabsorber glucosa y sodio a nivel del túbulo proximal del riñón. De esta forma, poseen efectos hipoglucemiantes y natriuréticos. En los últimos años, diversos trabajos las han posicionado como una novedosa terapéutica en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida en principio y más actualmente, con función preservada. Más aún, se halló que en sujetos con insuficiencia renal crónica presentan grandes beneficios aditivos a los inhibidores del sistema renina-angiotensina.

Dentro del grupo de los inhibidores del SGLT2 desarrollaremos la farmacocinética e interacciones de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina, descritas hasta el momento en la bibliografía. En cuanto a su posología, se encuentran disponibles para la administración oral. Comparten características farmacocinéticas tales como una buena biodisponibilidad, inicio y duración de acción y vida media, lo que permite su administración una vez al día.

Canagliflozina

Canagliflozina fue el primero de los iSGLT2 aprobados en Estados Unidos para el tratamiento de la DM2 en el 2013. Si bien presenta acción selectiva sobre SGLT2, tiene un débil efecto inhibitorio a nivel del SGLT1 cuyo impacto todavía no se ha establecido (posiblemente relacionado a efectos adversos gastrointestinales). Se encuentra disponible en comprimidos en un rango de 50-300 mg. Esta droga presenta esencialmente un perfil liposoluble.

Luego de su administración oral, presenta una biodisponi-

bilidad de 65% y su absorción no se encuentra modificada por alimentos. Los estudios centrados en el tratamiento de la DM2 suelen recomendar la administración preprandial dado el efecto sobre el aumento de la glucemia luego de la ingesta. El pico plasmático luego de su administración se produce entre 1-2 horas, y su vida media es dependiente de la dosis, siendo de 11 horas para 100 mg y de 13hs para 300mg. El estado estacionario se consigue luego de 4-5 días de administración.

Una vez absorbida, Canagliflozina circula unida a proteínas plasmáticas en un 99%, siendo la albúmina y la alfa-1-glicoproteína ácida las principales involucradas. Gracias a su liposolubilidad, atraviesa fácilmente las membranas y presenta un amplio volumen de distribución que da cuenta de su acumulación intracelular.

En lo que respecta a su metabolismo, es a expensas de la O-glucuronidación mediada por las enzimas UGT1A9 y UGT2B4 hacia dos metabolitos inactivos. El metabolismo oxidativo, mediado por el citocromo CYP3A4 es mínimo, con un valor cercano al 7%. Tanto la droga activa como sus metabolitos son sustratos de la glicoproteína-p (P-gp) y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP).

La canagliflozina puede ser excretada en forma intacta por vía biliar y sus metabolitos son principalmente encontrados en orina. Luego de una dosis de esta droga marcada radiactivamente, se encontró que la excreción era de 40% en forma inalterada en heces, y que un 30% lo hacía en forma de metabolitos conjugados con glucurónido, en orina. Por lo anteriormente expuesto, canagliflozina se encuentra contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave (no así leve y moderada) y en aquellos que presenten una tasa de filtrado glomerular (TFG) menor a 45 ml/min/1,73m².

Generalmente se acepta que los pacientes con una TFG menor a 60 ml/min/1,73m² pueden comenzar el tratamiento con Canagliflozina pero lo deberán discontinuar si éste disminuye a menos de 45. Si bien por su alta unión a proteínas no debería excretarse en leche materna, no se disponen datos que avalen su uso durante la lactancia por lo que actualmente se recomienda evitar su administración tanto en esta situación, como en embarazo.

Las interacciones que resultan más relevantes de la Canagliflozina son aquellas relacionadas con otras drogas cardiovasculares. A nivel de su unión a proteínas, no se evidenció riesgo de interacción con fármacos susceptibles de ser desplazados como los anticoagulantes orales clásicos. Por otro lado, sí se encontró riesgo de interacción a nivel de su metabolismo hepático, relacionado con la actividad de las enzimas responsables de la o-glucuronidación y de la P-gp. Inductores de las UGT como la rifampicina, fenitoína, fenobarbital y ritonavir logran disminuir las concentraciones plasmáticas de Canagliflozina.

Por otro lado, esta droga presenta un efecto inhibitorio de la P-gp, de la cual también es sustrato. Hay que recordar que la Glicoproteína P es una bomba encargada de transportar diversos sustratos (xenobióticos) desde los hepatocitos hacia la

bilis, y desde las células de la barrera hematoencefálica hacia el torrente sanguíneo, entre otras funciones. Dentro de las interacciones a nivel de la P-gp relevantes para nuestro ámbito, debemos recordar que Canagliflozina aumenta las concentraciones de Digoxina, y podría alterar las de otros fármacos de importancia cardiovascular como el dabigatrán. No se han observado interacciones relevantes con: warfarina, metformina, simvastatina, hidroclorotiazida.

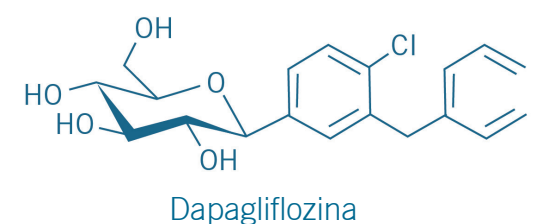
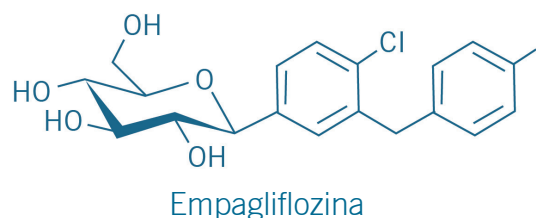
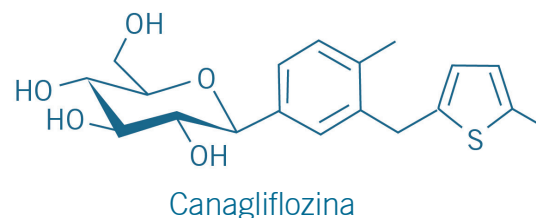
No debemos olvidar las interacciones farmacodinámicas a nivel de la glucemia (con otros antidiabéticos) y a nivel del efecto natriurético con otras drogas que tengan acciones a nivel de la presión arterial y la diuresis.

Empagliflozina

Empagliflozina es la Gliflozina de mayor selectividad hacia el SGLT2 y fue aprobada en el 2014 para el tratamiento de la DM2. Se encuentra disponible en formulaciones orales de 10, 12,5 y 25 mg, y frecuentemente se combina con otros antidiabéticos como Metformina o Linagliptina. Luego de su administración oral presenta una rápida absorción, la cual se puede ver levemente enlentecida con las comidas sin que esto presente relevancia terapéutica. Su biodisponibilidad continúa en estudio, pero resultados preliminares la sitúan en aproximadamente un 75%. El pico plasmático se sitúa entre 1.5 a 2.1 horas posteriores a su administración y su vida me-

Figura 1

Estructura de las principales Gliflozinas utilizadas



dia es cercana a las 13 horas, lo que permite la dosificación diaria para obtener una correcta actividad y un estado estacionario a partir de las 5 vidas medias.

Luego de su absorción, circula unida a la Albúmina en un 86% y presenta un volumen de distribución de 73.8 litros/kg lo que refleja su gran acceso a los tejidos, y particularmente se ha demostrado la acumulación a nivel renal con concentraciones hasta 30 veces mayores que en el plasma. El metabolismo de Empagliflozina es escaso, solamente un 10% de la droga sufre metabolismo hepático mediante UDP glucuroniltransferasas principalmente (UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9) hacia 3 metabolitos que parecerían carecer de actividad. En relación a la excreción, estudios con droga radiomarcada demostraron que, del total de droga administrada, un 40% se encontró en heces de forma inalterada; y un 55% en orina, mitad metabolitos y mitad droga inalterada.

No se han descrito modificaciones importantes en la farmacocinética relacionadas con edad, sexo y raza aunque algunos estudios afirman que los pacientes de ascendencia asiática podrían presentar una mayor absorción o mayores concentraciones (podría explicarse por su menor masa corporal en comparación involuntarios occidentales). Empagliflozina es un sustrato de P-gp, BCRP y los transportadores de aniones orgánicos OATP1B1 y 1B3, además del transportador OAT3 de ubicación renal. No se ha descrito actividad inhibitoria de los sistemas arriba mencionados por esta droga.

Esta droga puede ser administrada en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en estadio 2-3 y su uso en pacientes en estadio 4 debe realizarse con monitorización cautelosa de los parámetros renales y glucémicos. No se recomienda su administración durante el embarazo y lactancia, si bien no debería acumularse en leche materna. No se haya contraindicado su uso en insuficiencia hepática, pero se encontró que esta condición aumenta su exposición sistémica al igual que la IRC. De todas maneras, no se ha establecido esta situación como un riesgo desde el punto de vista de la seguridad del fármaco.

No se han descrito interacciones farmacocinéticas de relevancia con Empagliflozina, por lo menos con las drogas utilizadas para el tratamiento de la DM2 o para patologías cardiovasculares como: glimepirida, metformina, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, diuréticos, bloqueantes cálcicos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II. Tampoco se han descrito interacciones con anticonceptivos hormonales que utilizan etinilestradiol y levonorgestrel.

La administración junto con inhibidores de los OATP y OAT como Gemfibrozil, Rifampicina y Probenecid demostró aumentos en la concentración plasmática de Empagliflozina, los cuales no llegaron a duplicar las concentraciones normales y por ende no requirieron ajuste de dosis. Tampoco se demostró interacción relevante con Verapamilo ni Digoxina, inhibidores de la P-gp.

En relación a las interacciones farmacodinámicas, de la misma manera que con otras Gliflozinas, hay que considerar el riesgo de hipoglucemia con otros antidiabéticos y de hipovolemia-depleción de volumen con el uso conjunto con diuréticos.

Dapagliflozina

Dapagliflozina es una gliflozina que presenta mayor especificidad por el SGLT2 que la Canagliflozina. Fue el primer integrante de esta familia en ser aprobado para el tratamiento de la DM2 en el año 2012. Está disponible en comprimidos de 5 y 10mg, y en formulaciones junto con Metformina.

Como otros integrantes de esta familia, presenta una absorción rápida y que se ve modificada por las comidas sin que ello implique una disminución en su efecto o una necesidad de separar su administración de las ingestas. Tiene exposiciones sistémicas proporcionales a la dosis en un amplio rango de dosis (≤ 500 mg). Su biodisponibilidad oral es de 78% y su pico plasmático ocurre entre 1 y 2 horas posteriores a su administración.

Tabla 1

Características farmacocinética de las Gliflozinas

Fármaco	Biodisponibilidad	Distribución	Metabolismo	Excreción
Canagliflozina	65%	Alta unión a proteínas (99%) albúmina y alfa-1-glicoproteína ácida. Muy liposoluble.	O-glucuronidación por las enzimas UGT1A9 y UGT2B4 a metabolitos inactivos.	40% biliar, 30% renal
Empagliflozina	75% (*)	86% unión a albúmina Volumen de distribución de 73.8 litros/kg.	10% por UDP glucuronil-transferasas.	40% activo en heces, 55% renal
Dapagliflozina	78%	91% unión a proteínas. Volumen de distribución de 120 litros/kg.	66% por glucuronidación (enzima UGT1A9), 9% por citocromos.	75% renal, 21% biliar

(*) Biodisponibilidad aún en estudio.

Luego de su absorción, circula en plasma unido un 91% a proteínas y posee un volumen de distribución de casi 120 litros/kg que refleja su distribución intracelular. Su vida media es de aproximadamente 13 hs permitiendo dosificación diaria. No parece ser necesario ajustar la dosis en base al sexo de los pacientes, ya que las diferencias en su exposición sistémica basándose en masa corporal y sexo no han sido significativas para la eficacia o seguridad del fármaco. Tampoco se han observado diferencias en su perfil farmacocinético en pacientes con DM2 ni DM1. Se han visto aumentos máximos en la excreción en orina de glucosa con dosis mayores a 20 mg/día en pacientes con DM2.

En lo que respecta al metabolismo de Dapagliflozina, se encuentran múltiples sistemas enzimáticos implicados. Cerca de un 75% del fármaco es metabolizado tanto en el hígado como en los riñones. Un 66% es glucuronizado y un 9% es sustrato de los citocromos para dar lugar a metabolitos que luego serán glucuronizados. La principal enzima encargada de la glucuronidación es la UGT1A9, cuyo metabolito es de dapagliflozina 3-O-glucurónido y se considera inactivo. Diversos estudios resaltan la importancia de la UGT1A9 de expresión renal para la farmacocinética de esta droga. Otras UGT relevantes son la 2B4 y 2B7 que otorgan metabolitos de menor relevancia. Un estudio indicó una reducción de actividad de UGT2B7 en pacientes con DM2, sin embargo no se ha visto el mismo fenómeno para la 1A9 por lo que el metabolismo no debería verse modificado en este grupo de pacientes.

Por otro lado, los citocromos que metabolizan un 9% de la droga que accede al hígado son: CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4. La droga activa y sus metabolitos son sustratos de la P-gp para acceder a la bilis. No se han evidenciado diferencias a nivel de los polimorfismos de las enzimas UGT de manifestación poblacional que impliquen una necesidad de corregir la dosis. Un estudio realizado en 24 pacientes pediátricos que padecían DM2 (10-17 años, media de 14.5s; BMI medio de 35.7 kg/m²) no arrojó diferencias importantes en la farmacocinética de esta droga en comparación

con los adultos.

La eliminación de Dapagliflozina consiste en la suma de su metabolismo y su excreción, siendo el primero un paso clave de su farmacocinética. Los metabolitos formados por los sistemas enzimáticos antes descritos son la principal forma de excreción en humanos. Esta excreción es predominantemente a expensas de la vía renal: un 75% de la dosis administrada se encuentra en orina, casi completamente en forma de glucurónidos. La excreción hepática es de aproximadamente un 21%, de la cual un 15% corresponde a metabolitos. La droga intacta excretada en orina corresponde a un porcentaje muy bajo. El hecho de que predomine la excreción renal condiciona su administración a pacientes con enfermedad renal crónica y disminución de la TFG: Si bien inicialmente no se recomendaba la administración de Dapagliflozina a pacientes con una TFG menor a 45 ml/min/1,73m², en la actualidad nuevos ensayos clínicos en sujetos con insuficiencia renal crónica e insuficiencia cardíaca han demostrado seguridad con el uso en valores más bajos de TGF, incluso menores de 30 (utilizándose con cautela).

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con hepatopatía leve y moderada, aunque se recomienda una cuidadosa evaluación de su administración en casos de insuficiencia hepática ya que se carece de información precisa sobre este grupo de pacientes. Además, en estos pacientes se sugiere comenzar con dosis no mayores a 5 mg. En lo que respecta al embarazo y la lactancia, estudios en roedores han demostrado toxicidad renal fetal y acumulación de Dapagliflozina y sus metabolitos en leche materna. Por este motivo, esta droga se encuentra contraindicada en pacientes embarazadas o que estén amamantando.

Las interacciones farmacocinéticas son escasas. No se ha demostrado interacción entre Dapagliflozina y otros antidiabéticos orales como pioglitazona, metformina, glimepirida, sitagliptina, o voglibosa. Tampoco se han observado interacciones de relevancia en el uso de esta droga junto con simvastatina, valsartan, warfarina o digoxina. Si bien inicialmente no se

Tabla 2

Dosis, vida media, interacciones y contraindicaciones de Gliflozinas

Fármaco	Dosis	Vida media	Interacciones	Contraindicaciones
Canagliflozina	50-300 mg	11 -13 hs	Rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir, digoxina.	Insuficiencia hepática grave. TFG <30 ml/min/1,73m ² Embarazo y lactancia Diabetes tipo 1
Empagliflozina	10-25 mg	13 hs	Diuréticos, hipoglucemiantes orales	Embarazo y lactancia (*) TFG < 20 ml/min/1,73m ² Diabetes tipo 1
Dapagliflozina	5-10mg	13 hs	Diuréticos, hipoglucemiantes orales	TFG < 25 ml/min/1,73m ² . Ajuste en insuficiencia hepática Embarazo y lactancia Diabetes tipo 1

(*) No se recomienda su uso.

recomendaba su administración junto con diuréticos de asa, dicha recomendación se fundamentaba en los efectos adversos de índole farmacodinámico, como el riesgo aumentado de depleción de volumen y alteraciones a nivel del medio interno, pero en la actualidad los ensayos clínicos en insuficiencia cardíaca (DAPA-HF, DELIVER) han demostrado seguridad en el uso concomitante.

También se recomienda administrar con precaución en pacientes que estén bajo tratamiento con fármacos antidiabéticos, ya que no se puede descartar riesgo de hipoglucemia. Otras interacciones farmacocinéticas son aquellas con fármacos que alteren la función de los sistemas de conjugación. Con rifampicina se ha visto un aumento del metabolismo, y con ácido mefánico una reducción, sin embargo resta evaluar las implicancias clínicas de esta interacción.

Conclusiones

Las gliflozinas no solo cuentan con un amplio espectro de efectos beneficiosos en el tratamiento de la diabetes tipo 2, la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia renal, sino que además son fármacos con una posología simple para el paciente, lo que favorece su adherencia al tratamiento. Por otro lado, si bien su principal metabolismo es a nivel hepático, no se

encontraron importantes interacciones con otros fármacos por lo que son drogas seguras para el uso diario, incluso en pacientes añosos o polimedicados.

En distintos estudios, como DAPA HF o EMPEROR Reduced, se evidenció que al inicio del tratamiento se puede generar un aumento transitorio de la creatinina plasmática pero esto no debería ser un impedimento para su uso ya que tiende a normalizarse al cabo de semanas, y finalmente enlentecen la caída crónica del filtrado. Si bien estos fármacos fueron desarrollados como antidiabéticos, en sucesivos estudios se evidenció su efectividad en el tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca.

De esta manera, se establece un grupo de pacientes que pueden abrir algunas interrogantes: En pacientes con insuficiencia cardíaca reagudizada se pueden presentar alteraciones transitorias de la función renal, ¿deberíamos suspender las gliflozinas de forma transitoria en caso de que la TFG sea menor a 45 o podemos continuar el tratamiento suponiendo que dicho cuadro revertirá con tratamiento médico adecuado, y que el beneficio de continuar supera el riesgo? En pacientes con Insuficiencia Cardíaca, ¿hay alguna modificación de los parámetros farmacocinéticos de estos fármacos se deba considerar para optimizar el tratamiento? Aparentemente no, pero de allí radica la importancia de los estudios en fase 4.

Bibliografía

1. Descargado de: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Canagliflozin>
2. Descargado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24105299/>
3. Descargado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3769670/>
4. Faillie, J. L. (2017). Pharmacological aspects of the safety of gliflozins. *Pharmacological research*, 118, 71-81.
5. García-Ropero, A., Badimon, J. J., & Santos-Gallego, C. G. (2018). The pharmacokinetics and pharmacodynamics of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: the latest developments. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. doi:10.1080/17425255.2018.1551877
6. Devineni, D., Curtin, C. R., Marbury, T. C., Smith, W., Vaccaro, N., Wexler, D., ... Wajs, E. (2015). Effect of Hepatic or Renal Impairment on the Pharmacokinetics of Canagliflozin, a Sodium Glucose Co-transporter 2 Inhibitor. *Clinical Therapeutics*, 37(3), 610-628.e4. doi:10.1016/j.clinthera.2014.12.013
7. Devineni, D., Manitpisitkul, P., Murphy, J., Skee, D., Wajs, E., Mamidi, R. N. V. S., ... Usiskin, K. (2014). Effect of canagliflozin on the pharmacokinetics of glyburide, metformin, and simvastatin in healthy participants. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 4(3), 226-236. doi:10.1002/cpdd.166
8. Devineni, D., Vaccaro, N., Polidori, D., Rusch, S., & Wajs, E. (2014). Effects of Hydrochlorothiazide on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Tolerability of Canagliflozin, a Sodium Glucose Co-transporter 2 Inhibitor, in Healthy Participants. *Clinical Therapeutics*, 36(5), 698-710. doi:10.1016/j.clinthera.2014.02.022
9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7977463/>
10. Tomlinson, B., Hu, M., Zhang, Y., Chan, P., & Liu, Z.-M. (2016). Evaluation of the pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of empagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 13(2), 211-223. doi:10.1080/17425255.2017.1258401
11. Frampton, J. E. (2018). Empagliflozin: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs*, 78(10), 1037-1048. doi:10.1007/s40265-018-0937-z
12. Levine MJ. Empagliflozin for Type 2 Diabetes Mellitus: An Overview of Phase 3 Clinical Trials. *Curr Diabetes Rev*. 2017;13(4):405-423. doi: 10.2174/1573399812666160613113556. PMID: 27296042; PMCID: PMC5543566.
13. Grempler, R., Thomas, L., Eckhardt, M., Himmelsbach, F., Sauer, A., Sharp, D. E., ... Eickelmann, P. (2011). Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 14(1), 83-90. doi:10.1111/j.1463-1326.2011.01517.x
14. Macha, S., Mattheus, M., Pinnetti, S., Woerle, H. J., & Broedl, U. C. (2013). Effect of Empagliflozin on the Steady-State Pharmacokinetics of Ethinylestradiol and Levonorgestrel in Healthy Female Volunteers. *Clinical Drug Investigation*, 33(5), 351-357. doi:10.1007/s40261-013-0068-y
15. Munir KM, Davis SN. Differential pharmacology and clinical utility of empagliflozin in type 2 diabetes. *Clin Pharmacol*. 2016 Apr 20;8:19-34. doi: 10.2147/CPAA.S77754. PMID: 27186083; PMCID: PMC4847607.
16. Jahagirdar, V., & Barnett, A. H. (2014). Empagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 15(16), 2429-2441. doi:10.1517/14656566.2014.966078
17. Kasichayanula, S., Liu, X., LaCreta, F., Griffen, S. C., & Boulton, D. W. (2013). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dapagliflozin, a Selective Inhibitor of Sodium-Glucose Co-transporter Type 2. *Clinical Pharmacokinetics*, 53(1), 17-27. doi:10.1007/s40262-013-0104-3
18. Melin J, Tang W, Reik D, Hamrén B, Penland RC, Boulton DW, Parkinson J. Dapagliflozin Pharmacokinetics Is Similar in Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Pharmacol*. 2022 Oct;62(10):1227-1235. doi: 10.1002/jcph.2062. Epub 2022 May 2. PMID: 35403243; PMCID: PMC9545191.
19. Maranghi, M., Carnovale, A., Durante, C., Tarquini, G., Tiseo, G., & Filetti, S. (2014). Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 11(1), 125-137. doi:10.1517/17425255.2015.986457
20. Tirucherai, G. S., LaCreta, F., Ismat, F. A., Tang, W., & Boulton, D. W. (2016). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 18(7), 678-684. doi:10.1111/dom.12638
21. Descargado de: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9887712#section=NCL-Thesaurus-Tree>
22. Descargado de: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_es.pdf