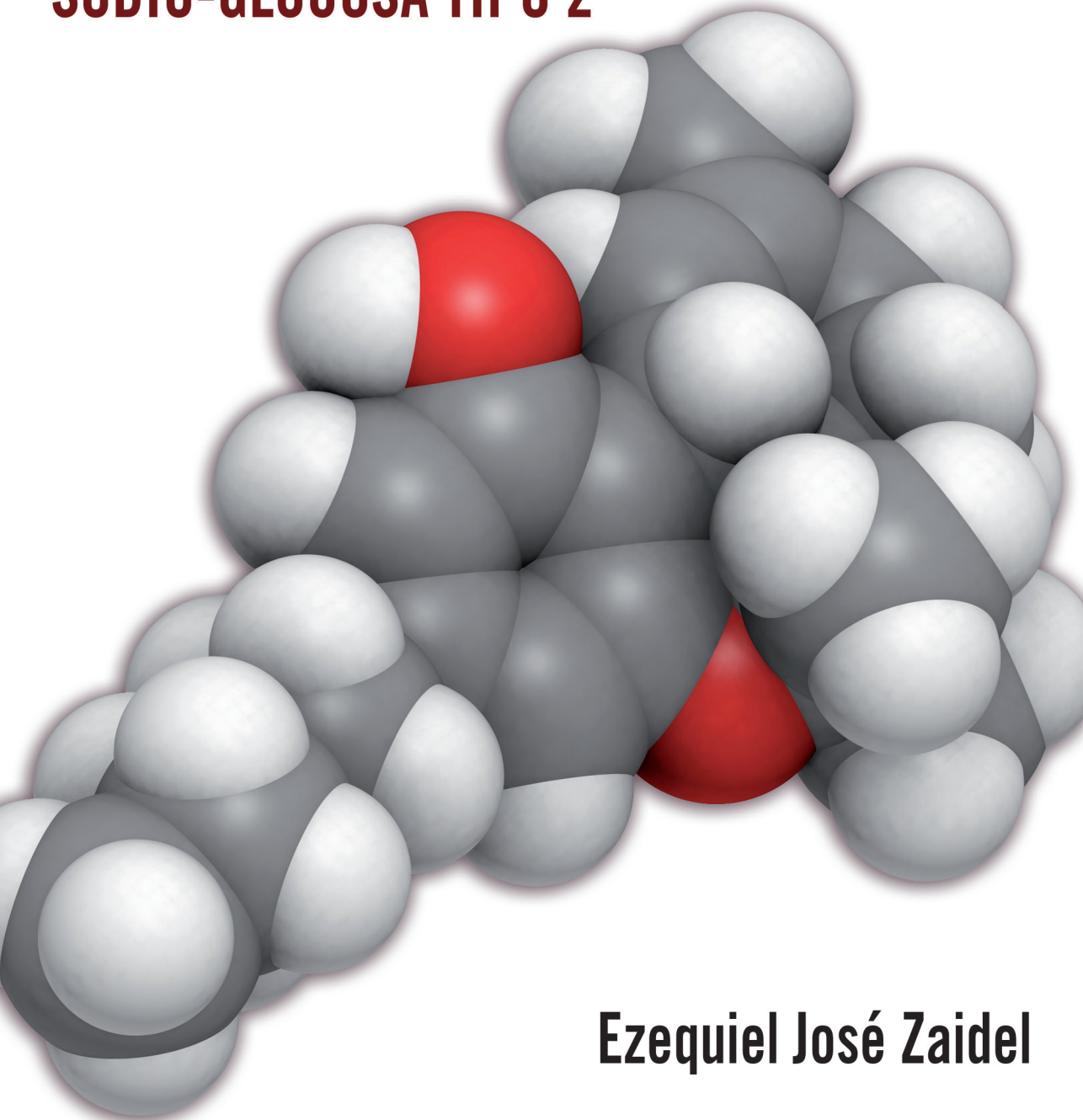


GLIFLOZINAS



**INHIBIDORES DEL COTRANSPORTE
SODIO-GLUCOSA TIPO 2**



Ezequiel José Zaidel

Ezequiel José Zaidel

Gliflozinas

Inhibidores del cotransporte sodio-glucosa Tipo 2



Editorial Sciens
BUENOS AIRES

Zaidel, Ezequiel Jose

Glifozinas : inhibidores del cotransporte de sodio-glucosa tipo 2 / Ezequiel Jose Zaidel. -
1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Sciens, 2023.

Libro digital, Amazon Kindle

Archivo Digital: descarga y online

ISBN 978-987-3973-33-8

1. Metabolismo. 2. Cardiología. 3. Farmacología. I. Título.
CDD 615.2

PRIMERA EDICIÓN
MAYO DE 2023

Queda hecho el depósito
que establece la Ley 11.723

© 2023, Editorial Sciens S.R.L. ®
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

No se permite la reproducción parcial o total, el almacenamiento, el alquiler, la transmisión o la transformación de este libro, en cualquier forma o por cualquier medio, sea electrónico o mecánico, mediante fotocopias, digitalización u otros métodos, sin el permiso previo y escrito del editor. Su infracción está penada por las leyes 11.723 y 25.446.

Índice

Autor	06
Prefacio	08
Capítulo 1 - Epidemiología cardiovascular y cardiometabolismo	10
Capítulo 2 - Biología, fisiología, patología de los SGLT	19
Capítulo 3 - Farmacocinética, interacciones, efectos adversos, y contraindicaciones de las gliflozinas	29
Capítulo 4 - Gliflozinas en diabetes	38
Capítulo 5 - Gliflozinas en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida	45
Capítulo 6 - Gliflozinas en Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección mayor que 40%	53
Capítulo 7 - Gliflozinas en insuficiencia cardíaca aguda	59
Capítulo 8 - Gliflozinas en insuficiencia renal crónica	66
Capítulo 9 - Gliflozinas en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica	72
Capítulo 10 - Efectos pleiotrópicos de las gliflozinas, misceláneas y consideraciones finales	77

Acerca del autor

Ezequiel José Zaidel

Formación

Médico, diploma de honor, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Buenos Aires. Argentina. Posgrado en cardiología, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Buenos Aires. Residencia de cardiología en Hospital Argerich, y Jefe de Residentes, Sanatorio Güemes (Buenos Aires). Curso superior de estadística médica e investigación, GEDIC- Asociación Médica Argentina. Curso superior universitario de insuficiencia cardíaca avanzada, Universidad Católica Argentina y Duke University. Curso de actualización en hipertensión pulmonar, Cleveland Clinic.

Actividad docente

Docente de Farmacología (Jefe de trabajos prácticos por concurso), 1ra Cátedra de Farmacología, Departamento de Farmacología y toxicología, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Buenos Aires. Argentina. Coordinador del grupo de trabajo de farmacología cardiovascular, Universidad de Buenos Aires. Ex docente de fisiología de la sangre y endocrina, y de semiología y medicina interna (4ta Cátedra Htal de Clínicas), en FMED, UBA. Docente invitado de cursos de posgrado de medicina interna, cardiología, insuficiencia cardíaca, terapia intensiva, y farmacología, en FMED UBA, Asociación Médica Argentina, Universidad Católica Argentina, y Sociedad Argentina de Medicina.

Actividad asistencial

Cardiólogo clínico. Coordinador de Unidad Coronaria, y del programa de Insuficiencia Cardíaca, miocardiopatías, e Hipertensión Pulmonar del Sanatorio Güemes. Buenos Aires.

Actividad en sociedades científicas

Federación Mundial del Corazón (WHF): Miembro del programa de Líderes Emergentes. Colaborador del grupo de trabajo en enfermedad de Chagas, y del grupo de Influenza.

Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC): Director del programa de líderes emergentes SIAC. Miembro del grupo de trabajo en enfermedad de Chagas y de Influenza. Área de fármacos cardiovasculares en siacardio.com. Editor en Jefe de la Revista Interamericana de Cardiología.

Sociedad Argentina de Cardiología (SAC): Miembro Titular (MTSAC), ex secretario del área de políticas de salud. Miembro fundador del sitio web para la comunidad Wikicardio. Miembro del consejo de Cardiometabolismo. Coordinador del Curso de Diabetes y enfermedad Cardiovascular de la SAC.

Consejo Argentino de Residentes de Cardiología (CONAREC): Vocal, secretario científico y luego Presidente de CONAREC (2013). Colaborador en los registros CONAREC.

Actividad científica

+100 abstracts aceptados en congresos científicos nacionales e internacionales.

+60 artículos científicos en revistas indizadas.

Autor de un libro y de 4 capítulos de libros.

Peer reviewer de revistas científicas indizadas internacionales y nacionales.

Líneas de investigación: insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular, antitrombóticos, hipertensión pulmonar, embolia pulmonar, telemedicina, enfermedad de Chagas, COVID-19, vacunación y enfermedad CV, Hipertensión arterial, dislipemias, implante valvular aórtico transcáteter, angioplastias coronarias complejas, electrocardiografía.

Editor en jefe de la Revista InterAmericana de Cardiología RIAC.

Investigador principal y subinvestigador en ensayos clínicos en fases 2, 3, y 4.

Menciones y premios

Mención Premio Ignacio Chávez, congreso interamericano de cardiología SIAC 2013.

Mención Young investigator's award, congreso ISCP 2015.

Premio al mejor trabajo original de insuficiencia cardiaca. Congreso CONAREC 2017.

Mención Premio Cossio, Congreso SAC 2018.

Premio al mejor trabajo original. Jornadas científicas Sanatorio Güemes 2015 y 2018.

Mención Premio Cossio, Congreso SAC 2019.

Premio Young investigator's award, congreso europeo y mundial de cardiología 2019. ESC-WHF.

Premio mejor caso clínico, congreso CONAREC 2020.

Premio mejor artículo original, congreso CONAREC 2020.

Premio Rosenbaum, mejor artículo original Revista Argentina de Cardiología 2020.

Premio Braun Menéndez, mejor trabajo de cardiología clínica congreso SAC 2021.

Premio Cossio, mejor trabajo de cardiología, congreso SAC 2022.

Prefacio

Las enfermedades crónicas no transmisibles son la principal causa de mortalidad y morbilidad a nivel global. Diabetes, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca, son algunos ejemplos de patologías que se encuentran en constante incremento lamentablemente.

Sin embargo, hay buenas noticias: un grupo de fármacos se postuló y desarrolló a pasos rápidos, consolidándose como primera línea de tratamiento para estas patologías: los inhibidores del cotransporte sodio-glucosa tipo 2, o “gliflozinas”. Pocos descubrimientos tuvieron tanto impacto en la medicina en los últimos tiempos.

En este libro en español se realiza una revisión desde la molécula hasta el paciente, se describen aspectos bioquímicos, fisiopatológicos, farmacológicos, así como terapéuticos, resultados de ensayos clínicos, metanálisis, hasta conceptos fármaco-económicos.

El lector podrá encontrar aquí todo lo que debe saber acerca de las gliflozinas.

Consideramos que un libro acerca de este tema íntegramente desarrollado en idioma español colaborará con la formación y actualización de médicos y de otros trabajadores de salud, desde pregrado hasta posgrado.

Capítulo 1

Ezequiel José Zaidel

Epidemiología cardiovascular y cardiometabolismo

Prevalencia e incidencia de los factores de riesgo cardiometabólicos, de las enfermedades cardiovascular, renal y hepática

Las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad a nivel global, y principalmente en países de bajos y medianos recursos.

Según las últimas estimaciones del estudio de la carga global de enfermedades (*global burden of diseases*, GBD) realizado por el Instituto de Medición y Evaluación de la Salud (IHME), hacia 2019 se registraron aproximadamente 523,2 millones de casos de enfermedades cardiovasculares en todo el mundo, lo que provocó 18,6 millones de muertes. Esto representa un aumento del 21,1% en el número de casos y del 7,3% en el número de muertes en comparación con 2010. Del total de casos de enfermedad cardiovascular, la enfermedad coronaria fue la principal causa (1).

Este fenómeno observado se puede atribuir a diversos factores que exceden el espectro de este libro, pero que podríamos resumirlos: factores ambientales y genéticos; sedentarismo; modificación en la calidad de los nutrientes (incorporación de sodio y azúcar refinada, sobreoferta de alimentos

y especialmente de ultraprocesados); carga alostática y aspectos psicosociales; contaminación ambiental (suelos - napas con arsénico, agroquímicos y desechos industriales, polución del aire domiciliario y de exteriores, en especial el material particulado menor a 2.5 micrones); tabaquismo, drogas de abuso, y fármacos con potenciales efectos deletéreos a nivel cardíaco y en el metabolismo (AINEs, quimioterápicos, otros); patógenos (virus respiratorios y otros); predisposición genética y epigenética.

Revisaremos aquí la prevalencia, incidencia y estimaciones acerca de los cambios epidemiológicos esperables para las próximas décadas tanto de los factores de riesgo cardiometabólicos como de las enfermedades más frecuentes.

Hipertensión arterial

La prevalencia actual de hipertensión arterial (HTA) a nivel global es 24,1%, lo que representa una cifra de 1.910 millones de personas viviendo con hipertensión actualmente. Más aún, se espera que la incidencia

de HTA a nivel mundial continúe aumentando en los próximos años, posiblemente debido a factores como el envejecimiento poblacional, el incremento de obesidad y la falta de actividad física. Se espera que la incidencia de HTA aumente más en países de bajos y medianos ingresos que en países de ingresos altos.

La diabetes y la obesidad son factores de riesgo importantes para la HTA y pueden contribuir significativamente a su desarrollo, en general se presentan juntos y pueden tener efectos sinérgicos. Se estima que la obesidad y la diabetes son responsables de alrededor del 65% de los casos de HTA a nivel mundial. En la obesidad, el exceso de grasa corporal puede aumentar la resistencia a la insulina y la actividad del sistema nervioso simpático. Además, la obesidad también puede contribuir a otros factores de riesgo de HTA, como la diabetes y la apnea del sueño. Por su parte, la diabetes también puede contribuir a la HTA, ya que puede afectar la función vascular y renal (1, 2).

Dislipidemia

La prevalencia actual de dislipidemia varía según la población y el país que se estudie, así como de los puntos de corte analizados, los cuales han cambiado a lo largo del tiempo. La prevalencia de dislipidemia en Estados Unidos se estima en alrededor del 56%, mientras que en Europa varía entre el 34% y el 87%. En Asia, la prevalencia varía entre el 17% y el 56% (1, 3, 4).

Por su parte, en latinoamérica la información es menor. La prevalencia estimada de dislipidemia en adultos en América Latina osciló entre el 27% y el 57%. Los países con mayor prevalencia fueron México, Colombia y Argentina, mientras que los países con menor prevalencia fueron Perú y Paraguay (5).

Dentro de las dislipidemia, se abarcan diferentes moléculas y las estimaciones son

en general basadas en el colesterol total y el colesterol LDL. Sin embargo, existe una fracción no modificable por variables ambientales que es la lipoproteína (a) (Lp (a)). La prevalencia de la dislipidemia hereditaria por Lp(a) también puede variar según la población estudiada. Según un estudio publicado por Tsimikas, se estimó que la prevalencia de la dislipidemia hereditaria por Lp (a) en la población general es de alrededor del 20-30%, es decir, al menos uno de cada cinco sujetos en el mundo presenta una dislipidemia de causa genética (y la mayoría no lo conoce) (6).

Diabetes

Se estima que actualmente la prevalencia mundial de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en adultos es del 8,4% (95% CI 7,9-8,8), representando más de 530 millones de sujetos, con una incidencia anual de 7,5 por 1000 personas-año (95% CI 7,2-7,8). Sin embargo existe una gran variabilidad de acuerdo al país analizado. Como ejemplos, en México se informó una prevalencia de DM2 del 13,7% en mayores de 20 años, en Colombia hacia 2020 se reportó 9.4%, en Ecuador 7.4% y en Argentina 12.7% en mayores de 18 años (3.7 millones de sujetos según la 4ta encuesta nacional de factores de riesgo) siendo este incremento exponencial al comparar con las encuestas de factores de riesgo previas (7-10).

Lamentablemente los números empeorarán a futuro: La Federación Internacional de Diabetes proyecta que para el año 2045 habrá 700 millones de personas con diabetes en el mundo, lo que representa un incremento del 51% en comparación con el año 2019. Por otro lado, se proyecta que para el año 2045 la prevalencia de diabetes en América Latina habrá aumentado un 61% en comparación con el año 2019 (11, 12).

Un hecho relevante en relación al poten-

cial incremento de diabetes tipo 2 a futuro, es que en las estimaciones actuales del estudio Capture, aproximadamente 40% de los sujetos con diabetes tienen enfermedad cardiovascular prevalente, principalmente enfermedad CV aterosclerótica. En Argentina, por ejemplo, la prevalencia de la enfermedad CV es aún mayor al momento del diagnóstico de la DM2 (13, 14).

Obesidad

Si bien algunas sociedades científicas aún la consideran una condición, actualmente la mayoría considera a la obesidad como una enfermedad grave de características epidémicas y que se asocia directa o indirectamente con el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas.

La clasificación utilizando sólo el índice de masa corporal puede no ser exacta o suficiente, pero es la mayormente utilizada. Hacia 2019 se reportaron más de 650 millones de adultos viviendo con obesidad, lo que representa el 13% de la población adulta a nivel global. Se estima que la prevalencia de la obesidad ha aumentado en un 71% desde 1990 (1).

En términos de incidencia, más de 135 millones de personas en todo el mundo desarrollan obesidad cada año. Esto se traduce en una tasa de incidencia de 1,6 casos nuevos de obesidad por cada 100 personas por año. Sin embargo, existen diferencias regionales: la obesidad es más prevalente en América del Norte, Europa y Oceanía, mientras que África y Asia tienen tasas más bajas. Sin embargo, la obesidad está aumentando rápidamente en países de ingresos bajos y medianos, lo que representa un problema de salud pública en constante evolución.

Según las proyecciones actuales, se espera que la prevalencia de la obesidad continúe aumentando en todo el mundo en las próximas décadas. Por ejemplo, el informe

“The Global Syndemic of Obesity, Undernutrition, and Climate Change” publicado en 2019 por la Comisión Lancet sobre Obesidad, advirtió que si las tendencias actuales continúan, el 38% de los adultos en todo el mundo tendrán sobrepeso u obesidad para el año 2030. Específicamente en las Américas, se proyecta que la prevalencia de obesidad aumente del 24,1% en 2016 al 28,3% para el 2030 (15, 16).

En los Estados Unidos, la encuesta NHANES de 2017-2018 mostró que el 42,4% de los adultos tenía obesidad, lo que representa un aumento del 9,2% desde la encuesta de 1999-2000. Además, el 31,8% de los adultos tenía sobrepeso. Esto significa que, de cada 4 adultos en Estados Unidos, 3 tendrán sobrepeso u obesidad. Finalmente, en Argentina, la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR) realizada en 2018 por el Ministerio de Salud de la Nación reveló que la prevalencia de obesidad aumentó del 20,8% en 2005 al 36,2% en 2018, lo que representa un incremento del 74,6% en 13 años (17,18).

Aproximadamente 40% de la muerte y 34% de la discapacidad en las personas que viven con obesidad se atribuyen a la enfermedad cardiovascular (19).

Enfermedad coronaria

Entre 1990 y 2019, la prevalencia estandarizada por edad de la enfermedad coronaria (EC) aumentó en un 31,1%, pasando de 4.364 casos por cada 100.000 habitantes a 5.720 casos por cada 100.000 habitantes. Durante el mismo período, la incidencia estandarizada por edad de la EC aumentó en un 12,2%, pasando de 4.548 casos por cada 100.000 personas-año a 5.105 casos por cada 100.000 personas-año. El aumento de la prevalencia e incidencia de la EC se atribuye al incremento de diversos factores de riesgo ya conocidos, así como a las

mejoras en los tratamientos farmacológicos y revascularización, provocando que las personas vivan más tiempo con la enfermedad (1).

En 2019, hubo aproximadamente 9,9 millones de muertes atribuidas a la enfermedad coronaria, lo que representa el 16,8% de todas las muertes a nivel mundial. Esto representa un aumento del 7,2% en el número de muertes en comparación con 2010. La carga de la enfermedad coronaria varía en diferentes regiones del mundo. En los países de ingresos altos, la tasa de mortalidad estandarizada por edad debido a la enfermedad coronaria ha disminuido en los últimos años, mientras que en los países de ingresos bajos y medios ha aumentado.

Accidente cerebrovascular

Con respecto al accidente cerebrovascular (ACV), según las últimas estimaciones del IHME hay aproximadamente 101 millones de personas viviendo con un ACV en todo el mundo, un aumento del 26,8% en comparación con 2010. La tasa de prevalencia estandarizada por edad del accidente cerebrovascular aumentó de 521,1 por 100.000 personas en 2010 a 635,4 por 100.000 personas en 2019.

En cuanto a la incidencia, el estudio GBD estimó que en 2019 hubo aproximadamente 12,9 millones de nuevos casos de ACV en todo el mundo, un aumento del 23,6% en comparación con 2010. La tasa de incidencia estandarizada por edad del accidente cerebrovascular aumentó de 95,7 por 100.000 personas en 2010 a 118,4 por 100.000 personas en 2019. El ACV fue responsable de aproximadamente 5,9 millones de muertes a nivel mundial. Esto representa un aumento del 26,1% en comparación con 2010 (1).

Se atribuyen diferentes factores al incremento en la tasa de ACV: Envejecimiento de la población, cambios en el estilo de vida,

mayor prevalencia de enfermedades crónicas (hipertensión arterial, diabetes, fibrilación auricular), y mejoras en el diagnóstico.

Enfermedad vascular periférica

La enfermedad vascular periférica es devastadora, genera altísimos costos en morbilidad y discapacidad, y se encuentra subdiagnosticada. La prevalencia de la EVP se incrementa con la edad, y se estima que sería tan alta como de hasta el 30% en personas mayores de 70 años. Dado que en las fases iniciales puede ser asintomática, los números pueden ser aún peores (20, 21).

Insuficiencia cardíaca

La prevalencia global de insuficiencia cardíaca (IC) fue de aproximadamente 64,3 millones de casos en 2019, lo que representa un aumento del 33,9% desde 2010. La tasa de prevalencia estandarizada por edad de la IC aumentó de 1.017,4 por cada 100.000 personas en 2010 a 1.317,3 por cada 100.000 personas en 2019.

En cuanto a la incidencia, el IHME estimó que hubo aproximadamente 15,5 millones de nuevos casos de IC a nivel mundial en 2019, lo que representa un aumento del 27,5% desde 2010. La tasa de incidencia estandarizada por edad de la IC aumentó de 231,5 por cada 100.000 personas en 2010 a 295,7 por cada 100.000 personas en 2019. Además, el IHME estimó que la insuficiencia cardíaca fue responsable de aproximadamente 4,9 millones de muertes en todo el mundo en 2019, lo que representa un aumento del 22,3% desde 2010 (1).

Algunos estudios sugieren que la prevalencia de la insuficiencia cardíaca puede continuar aumentando en las próximas décadas debido al envejecimiento de la población, la creciente carga de factores de riesgo como

la obesidad y la diabetes, y las mejoras en los tratamientos médicos que pueden prolongar la sobrevida, pero también aumentar la prevalencia de enfermedades crónicas.

Por ejemplo, un estudio publicado en la revista *European Journal of Heart Failure* en 2020 proyectó que el número de adultos con insuficiencia cardíaca en los Estados Unidos podría aumentar en hasta un 46% para 2030 y un 127% hacia el año 2040. De manera similar, un estudio publicado en la revista *Journal of the American College of Cardiology* en 2018 proyectó que la carga mundial de insuficiencia cardíaca podría aumentar en más del 50% para 2030, con los mayores aumentos esperados en países de ingresos bajos y medios (22-24).

Sin embargo, como se verá más adelante, existen diferentes formas de IC, simplificada con fracción de eyección preservada o reducida. Según algunos estudios, la incidencia y prevalencia de la IC con fracción de eyección preservada (ICFEP) puede estar aumentando en todo el mundo, mientras que la incidencia y prevalencia de la IC con fracción de eyección reducida (ICFER) puede estar disminuyendo o permanecer estable.

En un estudio reciente de 12 países se encontró que la proporción de pacientes con ICFEP aumentó del 41% en 1995 al 49% en 2014, mientras que la proporción de pacientes con ICFER disminuyó del 49% al 40% durante el mismo período. Otro estudio halló que la incidencia de ICFEP aumentó un 4,3% por año desde 2004 hasta 2014, mientras que la incidencia de ICFER disminuyó un 1,9% por año durante el mismo período (25-27).

La ICFER representó 2,5 millones de muertes en todo el mundo en 2019, mientras que la ICFEP representó 3,3 millones de muertes en el mismo año. Esto sugiere que la ICFEP puede estar asociada con tasas de mortalidad más altas que la ICFER. Hace décadas que existen fármacos y dispositivos que reducen la mortalidad de la ICFER, algo

que no sucedió con ICFEP.

Fibrilación auricular

La fibrilación auricular es la arritmia crónica más frecuente, y se encuentra íntimamente relacionada con las enfermedades cardiometabólicas. La prevalencia global de fibrilación auricular hacia 2020 fue del 2,2%, lo que significa que aproximadamente 170 millones de personas en todo el mundo. En cuanto a la incidencia, según los datos del GBD, en 2019 se produjeron unos 5,5 millones de nuevos casos (1).

Pero no sólo eso, sino que según las estimaciones, se incrementará a futuro la FA:

En Europa, se espera que la incidencia de fibrilación auricular aumente debido al envejecimiento de la población y al aumento de la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión, la diabetes y la obesidad: Lip et al. proyectaron que la incidencia anual de FA en Europa aumentaría de 7,6 casos por 1,000 personas en 2010 a 12,1 casos por 1,000 personas en 2060. Esto representa un aumento del 59% en la incidencia de fibrilación auricular en Europa durante ese periodo.

Por su parte, en Estados Unidos, se estima una situación similar: El estudio de Bernard Gersh et al. proyectó que la incidencia anual de FA en una muestra de la población de Olmsted County, Minnesota (una representación de la población de los Estados Unidos), aumentaría de 3,68 casos por 1,000 personas en 2010 a 5,52 casos por 1,000 personas en 2050. Esto representa un aumento del 50% en la incidencia de FA.

Lamentablemente existen pocas estimaciones de incidencia de FA en latinoamérica. Un estudio describió una prevalencia de FA en 7 países de América latina de entre el 1.4% y el 1.9% hacia 2013.

Finalmente, un estudio publicado en la revista *Circulation* en 2018 predijo que la prevalencia de FA en Asia aumentará en un

30% en los próximos 15 años, con China e India siendo los países más afectados debido a su gran población y a la tasa de envejecimiento (28-32).

Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) presenta prevalencia e incidencia variante dependiendo de la región, población y criterios diagnósticos utilizados. Además, no provoca síntomas por lo que la mayoría de las veces no se diagnostica ni se trata en sus etapas iniciales salvo que se realice una pesquisa proactiva. Esto puede contribuir a una subestimación de su real prevalencia e incidencia.

Según el GBD la prevalencia mundial de ERC fue del 9,1% en 2017, lo que corresponde a 697,5 millones de casos. Por otro lado, una revisión sistemática y metaanálisis de estudios realizados en diferentes regiones del mundo estimó la incidencia global de la ERC en 8,9 por 1.000 personas-año, con la incidencia más alta en Asia. En los Estados Unidos, la prevalencia de la ERC en adultos se estimó en un 15% en 2019, según la Fundación Nacional del Riñón, mientras que en Europa, la prevalencia de la ERC varía ampliamente entre los países, oscilando entre el 3,2% y el 17,3%. (1,33-35).

Se observó un incremento en la prevalencia e incidencia de la ERC. En los Estados Unidos, la prevalencia de la ERC ha aumentado aproximadamente en un 20% durante las últimas dos décadas. En América Latina, según una revisión sistemática y metaanálisis, la prevalencia de la ERC ha estado aumentando, con estimaciones que van desde el 6,1% en 2007 hasta el 10,1% en 2017. Por otro lado, en Europa, la prevalencia de la ERC también ha estado aumentando, con estimaciones que varían del 3,2% al 17,3%.

Dado que las principales causas de nefropatía crónica son atribuidas a diabetes e hipertensión (representan más de la mitad de los casos de ERC), es esperable que los números aumenten en las próximas décadas (36, 37).

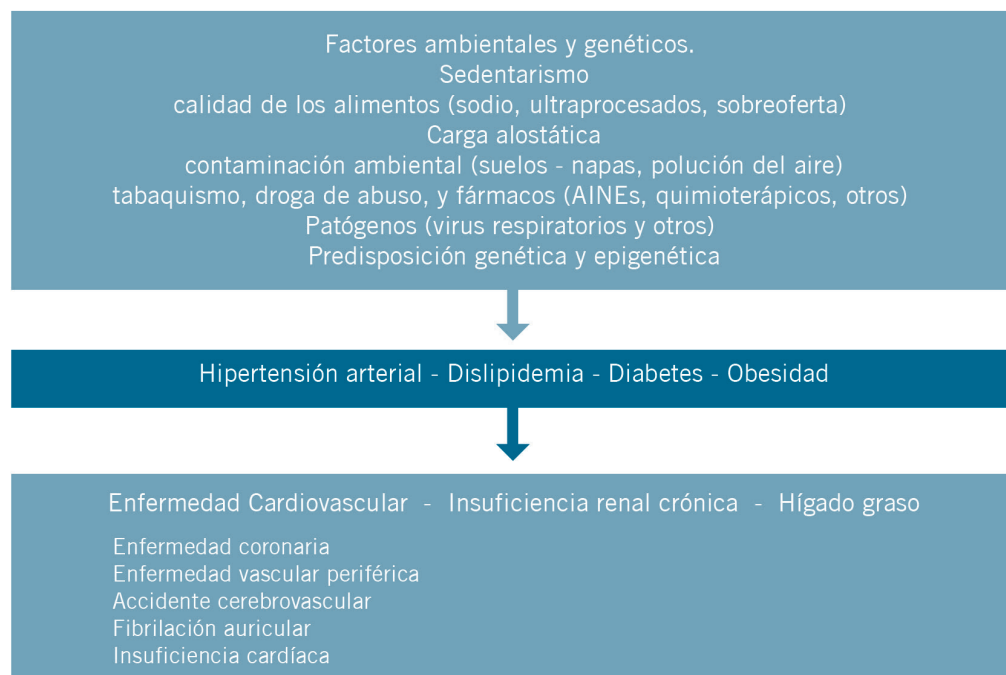
Esteatosis hepática

La enfermedad del hígado graso no alcohólico se ha convertido en una de las principales causas de enfermedad hepática crónica y cirrosis, con números crecientes en comparación con otras causas como la hepatopatía alcohólica y la hepatitis C. La prevalencia de esta entidad se estima en alrededor del 25% de la población mundial, mientras que la forma avanzada (esteatohepatitis) presenta una prevalencia en Estados Unidos del 3-5% en la población general, pero del 50 al 70% en pacientes obesos o diabéticos. Es por ello que se espera que su prevalencia se incremente en las próximas décadas.

Si bien es una patología frecuente, es asintomática en las primeras etapas y los criterios diagnósticos se han modificado a lo largo del tiempo, e incluyen entre otros procedimientos invasivos y de difícil acceso para la mayoría de los pacientes como biopsias hepáticas. Este hecho impide que se alcance a nivel poblacional un reconocimiento y pesquisa proactiva mayor (38-40).

Como resumen de los datos presentados, podemos observar que la prevalencia e incidencia de las enfermedades cardiometabólicas está en continuo aumento, y sumado a la aparición de fármacos que reducen la mortalidad, se espera que a mediano plazo una gran proporción de sujetos en todo el mundo viva con enfermedades crónicas parcialmente invalidantes.

Figura 1



Referencias

1. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2020. Disponible en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results-tool>. Accedido el 10 de Marzo de 2023.
2. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1659-1724. doi:10.1016/S0140-6736(16)31679-8.
3. World Health Organization. Global health observatory data repository Geneva: World Health Organization; 2016. Disponible en: <https://apps.who.int/gho/data/view.main.2467?lang=en> [Acceso 10 de Marzo de 2023].
4. Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, Norata GD, Catapano AL. Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(10):689-700. doi:10.1038/s41569-021-00541-4.
5. Ponte-Negretti CI, Isea-Pérez J, Lanás F, et al. Atherogenic dyslipidemia in Latin America: prevalence, causes and treatment. *Consensus. Rev. Mex. Cardiol*. 2017; 28(2):57-85.
6. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(6):692-711. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.042.
7. Villalpando S, de la Cruz V, Rojas R, et al. Prevalence and distribution of type 2 diabetes mellitus in Mexican adult population: a probabilistic survey. *Salud Publica Mex*. 2010;52 Suppl 1:S19-26. doi:10.1590/s0036-36342010000700004.
8. Ministerio de Salud y Protección Social. Informe de situación de diabetes en Colombia 2020. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/informe-situacion-diabetes-2020.pdf>. Accedido el 10 de Marzo de 2023.

9. Ministerio de Salud Pública. Anuario de estadísticas de salud 2019. Disponible en: <https://www.salud.gov.ec/wp-content/uploads/2020/07/ANUARIO-DE-ESTADISTICAS-DE-SALUD-2019.pdf>. Accedido el 10 de Marzo de 2023.
10. Ministerio de Salud de la Nación. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2018. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/encuesta-nacional-factores-riesgo-2018.pdf>. Accedido el 10 de Marzo de 2023.
11. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, Ninth edition 2019. Disponible en: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/2019/IDF_Atlas_9th_Edition_2019.pdf. Accedido el 10 de Marzo de 2023.
12. Bernabe-Ortiz A, Carrillo-Larco RM. The burden of diabetes in the Americas. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Sep;10(9):613-614. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00196-6. Epub 2022 Jul 15. PMID: 35850130.
13. Mosenzon O, Alguwaihes A, Leon JLA, et al. CAPTURE: a multinational, cross-sectional study of cardiovascular disease prevalence in adults with type 2 diabetes across 13 countries. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):154. Published 2021 Jul 27. doi:10.1186/s12933-021-01344-0.
14. Dieuzeide G, Waitman J, Pugnali Rodríguez NS, et al. CAPTURE Study: Argentine results on prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus. *Medicina (B Aires)*. 2022;82(3):398-407.
15. Swinburn BA, Kraak VI, Allender S, et al. The Global Syndemic of Obesity, Undernutrition, and Climate Change: The Lancet Commission report. *Lancet*. 2019;393(10173):791-846. doi:10.1016/S0140-6736(18)32822-8.
16. FAO, OPS, WFP y UNICEF. 2019. Panorama de la seguridad alimentaria y nutrición en América Latina y el Caribe 2019. Santiago. 136. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51685>.
17. Centers for Disease Control and Prevention. (2020). Adult Obesity Facts. Recuperado de <https://www.cdc.gov/obesity/data/adult.html>.
18. Ministerio de Salud de la Nación. (2019). Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2018. Recuperado de https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2019_encuesta_nacional_de_factores_de_riesgo.pdf.
19. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13-27. doi:10.1056/NEJMoa1614362 .
20. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease [published correction appears in *Circ Res*. 2015 Jun 19;117(1):e12]. *Circ Res*. 2015;116(9):1509-1526. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303849 .
21. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382(9901):1329-1340. doi:10.1016/S0140-6736(13)61249-0.
22. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659.
23. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(1):7-11. doi:10.15420/cfr.2016:25:2.
24. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the Impact of Heart Failure in the United States: A Policy Statement From the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):606-619. doi:10.1161/HHF.0b013e318291329a).
25. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation*. 2016;134(1):73-90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884.
26. Lam CSP, Gamble GD, Ling LH, et al. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. *Eur Heart J*. 2018;39(20):1770-1780. doi:10.1093/eurheartj/ehy005.
27. Tromp J, Teng TH, Tay WT, et al. Heart failure with preserved ejection fraction in Asia. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(1):23-36. doi:10.1002/ejhf.1227.
28. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34(35):2746-2751. doi:10.1093/eurheartj/ehs280.
29. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114:119-125.
30. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837-847.
31. Cubillos L, Haddad A, Kuznik A, Mould-Quevedo J. Burden of disease from atrial fibrillation in adults from seven countries in Latin America. *Int J Gen Med*. 2014;7:441-448. Published 2014 Sep 2. doi:10.2147/IJGM.S62819.
32. Lip GY, Kakar P, Watson T. Atrial fibrillation--the growing epidemic. *Heart*. 2007;93(5):542-543. doi:10.1136/hrt.2006.110791.
33. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and

- Meta-Analysis. PLoS One. 2016;11(7):e0158765. Published 2016 Jul 6. doi:10.1371/journal.pone.0158765.
34. National Kidney Foundation. Kidney Disease Statistics for the United States. <https://www.kidney.org/news/newsroom/factsheets/KidneyDiseaseBasics>. Accessed March 30, 2022.
35. Kramer A, Boenink R, Stel VS, et al. The ERA-EDTA Registry Annual Report 2018: a summary. Clin Kidney J. 2020;14(1):107-123. Published 2020 Dec 24. doi:10.1093/ckj/sfaa271.
36. Crews DC, Pfaff T, Powe NR. Socioeconomic factors and racial disparities in kidney disease outcomes. Semin Nephrol. 2013;33(5):468-475. doi:10.1016/j.semnephrol.2013.07.008.
37. Garcia-Garcia G, Jha V. CKD in disadvantaged populations. J Nephrol. 2015;28(1):1-5. doi:10.1007/s40620-015-0172-6.
38. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016;64(1):73-84. doi:10.1002/hep.28431.
39. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. Gastroenterology. 2011;140(1):124-131. doi:10.1053/j.gastro.2010.09.038.40. Rinella ME, Sanyal AJ. NAFLD in 2014: Genetics, diagnostics and therapeutic advances in NAFLD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;12(2):65-66. doi:10.1038/nrgastro.2014.232.

Capítulo 2

Ezequiel José Zaidel

Biología, fisiología, patología de los SGLT

Reabsorción de la glucosa filtrada

En sujetos sanos, fisiológicamente se filtran en condiciones basales hasta 180 gramos diarios de glucosa a través de los capilares glomerulares, y se reabsorbe totalmente a nivel tubular, correspondientes con 220 mg/min, y dicho valor se relaciona con glucemias entre 130 y 300 mg/dL (dependiendo de la edad, diabetes, y otros factores). Este mecanismo de reabsorción es facilitado por la combinación de transportadores activos secundarios y por difusión pasiva. Los cotransportadores de sodio y glucosa SGLT se encuentran en la membrana luminal de las células tubulares. La sodio potasio ATPasa de la cara basolateral genera un gradiente químico y eléctrico que favorece el ingreso de sodio por difusión pasiva, y esto facilita el ingreso de glucosa, que luego pasa a través de la membrana basolateral hacia el intersticio a través de los transportadores constitutivos GLUT2.

La reabsorción de la glucosa filtrada, desde la luz tubular hacia el intersticio renal se produce en forma dependiente de sodio, principalmente a nivel del túbulo contorneado proximal (SGLT2) y en menor medida a través del SGLT1 expresado en la parte dis-

tal del túbulo contorneado proximal. Si se alcanza y satura el umbral de transporte de glucosa de estas moléculas, la glucosa excedente se eliminará por orina. Los antagonistas SGLT2 por lo tanto llevan a un incremento en la eliminación de glucosa al bloquear su reabsorción.

El cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) se encuentra expresado mayoritariamente a nivel renal, mientras que el SGLT1 también se halla en intestino, corazón y músculo esquelético.

A continuación se realizará una descripción detallada de los procesos biológicos, fisiológicos y fisiopatológicos en los que están involucrados los SGLT, así como el mecanismo de acción y acciones farmacológicas observadas, tanto directa como indirectamente, por los inhibidores.

Estructura molecular y funciones de los cotransportadores de sodio y glucosa

El concepto de que el transporte de glucosa a través de la membrana del ribete en cepillo intestinal requiere un mecanismo activo que se logra mediante el acoplamiento del transporte al gradiente de Na^+ dirigido

hacia el interior fue descrito inicialmente por Crane en 1960. Posteriormente, se amplió el conocimiento y se comprobó que una variedad de moléculas, incluidos nutrientes, neurotransmisores, metabolitos y electrolitos utilizan estos transportadores, llamados cotransportadores o simportes.

La naturaleza hidrofóbica de estas proteínas integrales de membrana impedía su aislamiento en una forma adecuada para la secuenciación de aminoácidos, por lo que recién en los años 80 se logró identificarla apropiadamente mediante clonación. Años después, se identificó, secuenció y caracterizó completamente su estructura y roles fisiológicos, dando como resultado la identificación de la estructura primaria del cotransportador de Na⁺/glucosa intestinal humano SGLT1 (SLC5A1). Posteriormente se identificaron el homólogo humano de SGLT1 de conejo (SLC5A1), así como el homólogo humano específico de riñón SGLT2 (SLC5A2).

La familia de transportadores de soluto SLC5 humana incluye 12 miembros. Es parte de la familia de simportadores de sodio (SSS). Los miembros de SLC5 suelen transportar pequeños solutos, como azúcares, vitaminas, aminoácidos o iones orgánicos más pequeños.

SGLT1

Su función principal es la absorción de glucosa y galactosa a través de la membrana del borde en cepillo intestinal. También desempeña un papel en la reabsorción de estos azúcares en el riñón, donde se puede encontrar en las regiones S2 y S3 de los túbulos proximales. Las mutaciones en este gen conducen a la malabsorción intestinal de glucosa/galactosa, un trastorno metabólico raro que causa una diarrea severa que puede ser

fatal a menos que se eliminen la glucosa y la galactosa de la dieta. Recientemente, se ha propuesto que SGLT1 contribuye a una nueva variedad de procesos fisiológicos, incluida la detección de glucosa en el cerebro, la protección contra patógenos en linfocitos activados, o la implantación embrionaria.

SGLT1 transporta los azúcares naturales glucosa y galactosa. El transporte de azúcar requiere del cotransporte de Na⁺, lo que ocurre con una estequiometría de 2 iones Na⁺ por cada molécula de azúcar transportada. Además, se ha propuesto que SGLT1 puede funcionar como uniportador de Na⁺, e incluso como canalizador de agua y urea.

SGLT2

SGLT2 se encuentra en la membrana apical del segmento S1 del túbulo contorneado proximal renal, donde interviene en la absorción de la mayor parte de la glucosa presente en el filtrado glomerular. Las mutaciones en el gen que codifica SGLT2 son responsables de la glucosuria renal familiar, un raro trastorno que produce pérdida de glucosa en la orina a pesar de los niveles normales de glucosa en sangre. Debido a su papel altamente especializado en la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal, SGLT2 ha sido ampliamente estudiado por la industria farmacéutica como diana terapéutica para controlar los niveles de glucosa en sujetos diabéticos.

Los fármacos dirigidos a SGLT2 han recibido una atención cada vez mayor debido a sus efectos cardioprotectores en pacientes diabéticos y, por lo tanto, a su posible uso adicional como herramientas farmacéuticas para prevenir la insuficiencia cardíaca. Si bien la expresión de SGLT2 se restringe principalmente a los túbulos proximales del riñón, curiosamente, su expresión se ha de-

TECTADO en páncreas, tumores de próstata y glioblastoma, así como endotelio vascular y corazón.

Numerosos experimentos in vivo en la década de 1980 destacaron la existencia de un sistema de transporte de glucosa de baja afinidad en los primeros túbulos proximales. Posteriormente, SGLT2 se clonó y caracterizó con éxito a principios de la década de 1990. Estudios recientes revelaron que la coexpresión de SGLT2 con MAP17, una pequeña proteína que interactúa con SGLT2, intensifica en gran medida su función de transporte. Este hallazgo permitió confirmar que SGLT2 es un transportador de baja afinidad y alta capacidad, muy selectivo para la glucosa, inhibido por la florizina y que la estequiometría de acoplamiento de Na⁺ a glucosa es 1:1.

Existen otros SGLT presentes en diversos órganos, pero cuyo desarrollo excede a los fines de esta publicación.

Propiedades transportadoras

Los transportadores de glucosa dependientes de sodio o SGLT son transportadores activos secundarios presentes en las membranas plasmáticas de diferentes células epiteliales intestinales y renales. Como ya se mencionó, son capaces de transportar sus sustratos en contra de sus gradientes de concentración, utilizando la energía proporcionada por el gradiente electroquímico de Na⁺ dirigido hacia el interior generado por la Na⁺/K⁺-ATPasa. Su proceso de transporte sigue el llamado modelo de acceso alterno (el sitio de unión al sustrato está expuesto alternativamente a ambos lados de la membrana plasmática). Dada la carga positiva de los iones Na⁺, el proceso de transporte es electrogénico y, por tanto, induce la despolarización de la membrana.

Con respecto al SGLT1 específicamente, se observó que puede transportar agua y también sodio como mono-transporte. Por otro lado, SGLT2 corresponde al transportador de baja afinidad y alta capacidad, y que media el transporte de D-glucosa y α -MD dependiente de Na⁺ saturable y sensible a la florizina. A diferencia de SGLT1, SGLT2 no transportaba D-galactosa. Existe un nivel extremadamente alto de expresión de SGLT2 en el segmento S1 del túbulo proximal. La florizina resultó ser un inhibidor más potente de SGLT2 (IC₅₀=11 nM) que de SGLT1 (IC₅₀=140 nM).

SGLT1 y SGLT2 en el transporte de azúcar en el intestino y el riñón

En el intestino delgado (duodeno, yeyuno), los carbohidratos de la dieta son hidrolizados a monosacáridos por las enzimas pancreáticas y las hidrolasas del ribete en cepillo, como la lactasa y la sacarasa-isomaltasa, lo que resulta en altas concentraciones de azúcar en la superficie del borde en cepillo después de una comida rica en carbohidratos. Los productos de la digestión son principalmente D-glucosa, D-galactosa y D-fructosa, que deben ser absorbidos eficientemente por los enterocitos del tercio superior de las vellosidades intestinales.

En el riñón, la D-glucosa se filtra libremente en el glomérulo y se reabsorbe casi por completo del líquido tubular mediante los transportadores del túbulo proximal SGLT2 y SGLT1. Aproximadamente el 90% de la glucosa filtrada es reabsorbida por el segmento S1 temprano de los túbulos proximales y solo una fracción más pequeña llega al túbulo recto proximal (parte posterior de los segmentos S2 y todos los segmentos S3). Una vez dentro de la célula, la glucosa puede difundirse hacia la sangre a través de los GLUT2.

En el intestino, es el SGLT1 de baja capacidad y alta afinidad el que media la rápida absorción de glucosa y galactosa. A pesar de su baja capacidad, la absorción de grandes cantidades de azúcar está justificada por la inmensa expansión del área de absorción proporcionada por las vellosidades y microvellosidades intestinales, lo que da lugar a una superficie de membrana que expresa SGLT1 de unos 200 m².

Además de las funciones de absorción de los cotransportadores de Na⁺/glucosa, su actividad también permite la absorción de agua: Esto ocurre por vía paracelular, a través del arrastre de solvente a través de las uniones GAP. Además, se demostró que los propios transportadores SGLT1 contribuyen en cierta medida al transporte de agua transcelular en el intestino. En los túbulos proximales renales, la reabsorción de aproximadamente 2/3 del agua filtrada ocurre a través de la ruta transcelular, donde está asegurada por la expresión constitutiva de la acuaporina AQP1 en las membranas apical y basolateral.

La alteración de la captación de glucosa transepitelial tiene implicaciones clínicas: Mutaciones del SGLT1 pueden provocar un raro trastorno genético (GGM) con diarrea severa que remite con la abstinencia de glucosa. Por otro lado, defectos genéticos del SGLT2 provocarán glucosuria, con diuresis moderada parcialmente compensada por SGLT1. A partir de dichos modelos patológicos, y en evaluaciones en modelos humanos y murinos, se reconoció que SGLT1 es necesario para la captación rápida de glucosa y galactosa en el intestino, que los SGLT1 y SGLT2 son esenciales para la reabsorción de glucosa en el riñón, pero además el GLUT-2 es esencial para la reabsorción de glucosa en el riñón.

Regulación de la expresión de SGLT2

Se ha propuesto que para la expresión funcional completa de SGLT2 se requiere una proteína adicional, que está presente en los túbulos proximales renales. De hecho, dicha proteína se ha identificado. Se trata de una proteína de membrana integral con dos dominios que abarcan la membrana, designados como MAP17. MAP17 interactúa con PDZK1 (proteína de anclaje que se demostró que interactúa con otros transportadores de membrana).

Existe otra proteína llamada MARDI (también llamada proteína de membrana integral pequeña 24, SMIM24), relacionada con MAP17. De manera similar a MAP17, MARDI aumentó mucho la captación de glucosa mediada por SGLT2 cuando se coexpresó con SGLT2. La importancia de MAP17 para mantener la función de SGLT2 en los túbulos proximales renales en condiciones fisiológicas se confirmó aún más en un paciente con glucosuria renal, en el que no se halló ninguna mutación en SGLT2 pero sí en el gen codificador de MAP17.

Regulación en más de la expresión de SGLT2 en diabetes y nefropatía diabética

La expresión de SGLT2 en los túbulos proximales aumenta en la diabetes: El crecimiento y la hipertrofia del riñón diabético pueden desencadenar un aumento de la maquinaria de transporte en el túbulo proximal, y esto puede exacerbarse con la nefropatía avanzada, cuando se pierden nefronas y las nefronas supervivientes intentan compensar.

El aumento de los niveles de glucosa en sangre aumenta la cantidad de glucosa filtrada, y la reabsorción renal de glucosa aumenta, tanto debido al aumento de la concentración de glucosa en el filtrado glo-

merular como al aumento de la capacidad de transporte de glucosa, generando así una sobrecarga tubular de glucosa. En particular, en la fase temprana de la diabetes, la tasa de filtrado glomerular aumenta, lo que provoca hiperfiltrado y exacerbación de la carga de glucosa tubular. También se demostró que la capacidad máxima de reabsorción de glucosa (o umbral renal para la recaptación de glucosa) está elevada en pacientes con diabetes tipo 2 (T2D).

Mientras que la diabetes normalmente eleva la filtración glomerular y la reabsorción tubular de glucosa, también activa la gluconeogénesis renal, lo que exacerba aún más la hipoglucemia. No obstante, el riñón diabético sufrirá alteraciones patológicas por el excesivo metabolismo de la glucosa en el ácido tricarbóxico que genera un mayor estrés oxidativo, así como daño glomerular y tubulointersticial. A esto le sigue una nefropatía con pérdida de nefronas, mientras que las nefronas supervivientes intentan compensar.

Los mecanismos de regulación de SGLT2 aún no se han establecido por completo. Sin embargo, se han obtenido aisladas informaciones: En modelos murinos de diabetes y obesidad, se comprobó que los niveles de ARNm de SGLT1 y SGLT2 se incrementaban; en cultivos de células epiteliales tubulares humanas recolectadas de la orina de pacientes con DM2, los niveles de ARNm y proteína de SGLT2 aumentaron significativamente en comparación con las de sujetos normales. La insulina aumentó significativamente los niveles tubulares de SGLT2 a través de la generación de estrés oxidativo; se demostró que HNF1 α controla la reabsorción renal de glucosa y la expresión de SGLT2 por activación transcripcional directa.

Otros mecanismo de regulación propuestos son la reducción de la autofagia (la ex-

presión de SGLT2 fue estimulada por las concentraciones de glucosa a través de la activación de la vía GLUT2/importina- α 1/HNF-1 α , mientras que la expresión de la proteína desacetilasa SIRT1 disminuye, lo que conduce a una deficiencia de autofagia), la regulación por mTOR (regula en más la expresión del SGLT2 y mutaciones del mismo o de sus proteínas regulatorias RAPTOR y RICTOR provocan glucosuria), y finalmente, aún no está determinado si MAP17 (ver arriba) regula la expresión de SGLT2 y los intercambiadores sodio-protón.

¿Qué sucede en el riñón en ausencia de los SGLT2?

En el riñón, SGLT2 reabsorbe al menos 90 % de la glucosa filtrada mientras que SGLT1 sólo el 3%. Cuando SGLT2 es inhibido por completo por un inhibidor de SGLT2, hay un aumento en la reabsorción de glucosa mediada por SGLT1, lo que explica por qué sólo se excreta el 50-60% de la glucosa filtrada. Por lo tanto, ante la inhibición del SGLT2 existe una compensación significativa por parte de SGLT1. Los mecanismos de incremento de reabsorción por SGLT1 aún no están dilucidados.

Estructura química de SGLT1 y SGLT2

Pertenecen a la familia SSS, que suelen contener de 10 a 14 hélices transmembrana. Se hallaron tres sitios diferentes de unión al sodio. Los iones Na⁺ se unen primero a la proteína, seguidos de la glucosa. Se estima que la unión inicial de Na⁺ se produce en el sitio de Na₂, luego salta rápidamente al sitio de Na₃. Después, se espera que los dos iones de Na⁺ unidos estabilicen el transportador en un estado abierto hacia el exterior y aumentan la afinidad por la unión de la glucosa, la cual forma la puerta extracelular y la cierra. Por su parte, la glucosa tiene

diferentes sitios de unión, incluyendo sitios intermedios, aún no bien dilucidados.

Todos los miembros de la familia SGLT son proteínas de 60 a 80 kDa que contienen 580 a 718 aminoácidos. Los SGLT presentan 14 asas transmembrana. El SGLT1 fue el primer SGLT que se descubrió y se estudió de forma exhaustiva. Comprende 14 hélices transmembrana de las cuales tanto los extremos terminales COOH como NH₂ miran hacia el espacio extracelular. Los SGLT1 están presentes en las superficies lumenales de las células que recubren el intestino delgado, donde absorben la glucosa de fuentes dietéticas. También se encuentran en los túbulos renales donde facilitan la reabsorción de glucosa del filtrado glomerular: Se expresa en el segmento S3 del túbulo contorneado proximal, es de alta afinidad pero baja capacidad.

Los transportadores enlazados sodio-glucosa simportan la glucosa junto con los iones

de sodio. Los SGLT no utilizan directamente ATP para transportar glucosa en contra de su gradiente de concentración, sino que dependen del gradiente químico de concentración de sodio generado por la sodio-potasio ATPasa (transportadores activos secundarios). La relación estequiométrica de los transportadores SGLT es diferente (2 Na: 1 Glucosa para SGLT1, y 1:1 para SGLT2).

Desarrollo de inhibidores SGLT2 y SGLT1

Ya en 1987 en el primer modelo murino, se demostró que la florizina (inhibidor de todos los SGLT), al aumentar la excreción urinaria de glucosa, normalizó los niveles de glucosa en plasma y corrigió por completo las anomalías asociadas con las diabetes, como la insulinoresistencia en los tejidos periféricos y la función de las células β. Dado que la florizina no se puede administrar por vía oral y tiene inhibición no selectiva, no se la utilizó en la terapéutica de la diabetes.

Posteriormente se desarrollaron otras mo-

Tabla 1

Inhibidores SGLT2 actualmente disponibles o que llegaron a fases avanzadas de investigación (descritos en orden alfabético)

Fármaco	Ensayos clínicos pivotaes en DM2	Dosis (mg)
Canagliflozina	CANVAS	100, 300
Dapagliflozina	DECLARE, DAPA	5, 10
Empagliflozina	EMPALEG	10, 25
Ertugliflozina	VERTIS	5,15
Ipragliflozina	PRIME	12,5 a 300
Luseogliflozina		2.5, 5
Remogliflozina		100 a 2000
Sergliflozina	suspendido fase 2	
Sotagliflozina	InTandem	400
Tofogliflozina		20, 40

léculas intermedias, y finalmente las que se encuentran actualmente disponibles comercialmente (tabla 1). Son glucósidos tipo C, que no se hidrolizan en el intestino alcanzando buenos niveles plasmáticos tras su administración vía oral. La ventaja adicional de estos inhibidores de SGLT2 usados clínicamente es su alta afinidad y selectividad por SGLT2 (150 a ~3000 veces más selectivos para SGLT2 que para SGLT1), excepto la sotagliflozina diseñada como un inhibidor dual.

Acciones farmacológicas de los inhibidores de SGLT2 en la diabetes

Los inhibidores de SGLT2 comenzaron a usarse clínicamente en 2012, y se requirieron una gran cantidad de ensayos clínicos para demostrar su eficacia en el tratamiento de pacientes diabéticos. *Los inhibidores de SGLT2 reducen la glucosa en sangre y la HbA1c*, recuperan la función de las células β y mejoran la resistencia a la insulina. Además, disminuyen el peso corporal y la presión arterial, y reducen los niveles de ácido úrico y triglicéridos en sangre. Más adelante veremos que los ensayos clínicos a gran escala también han demostrado que los inhibidores SGLT2 son eficaces en la reducción de eventos cardiovasculares, renales, y posiblemente hepáticos.

Reducción de la uricemia

Se ha observado en todos los ensayos clínicos que los inhibidores SGLT2 reducen los niveles de ácido úrico. El estudio de Yukihiro Chino et al. fue clave para comprender el mecanismo: Primero, se observó que tras la administración de SGLT2i había más uricosuria, y luego, que la eliminación de ácido úrico era más dependiente de la glucosuria que de los niveles de SGLT2i plasmático. Finalmente, se identificó a los transportadores GLUT9 (más específicamente GLUT9 Δ N,

SLC2A9b, cotransportador de glucosa y ácido úrico, que se expresa en la cara luminal de las células tubulares) como el responsable del efecto uricosúrico.

Por otro lado, la privación celular de energía modularía a nivel mitocondrial las vías del NAD⁺ y consecuentemente a la sirtuina-1, que regula en menos a la xantina-oxidasa. Sin embargo, la correlación entre el nivel de ácido úrico plasmático o la uricosuria y los potenciales beneficios cardio - reno - metabólicos no se encuentra totalmente dilucidada.

Reducción del peso corporal

Se observa una leve pero significativa reducción de peso a las pocas semanas de iniciar el tratamiento. Se atribuye inicialmente a la diuresis osmótica con reducción del volumen extracelular y posteriormente a una reducción de la grasa corporal total por balance energético negativo, incremento en la lipólisis y la oxidación de ácidos grasos, sin modificación de la masa magra.

La reducción de peso promedio observada en los ensayos clínicos a gran escala en sujetos con diabetes oscila entre 1.8 y 2.4 kilos en promedio.

Efectos nefroprotectores

En sujetos con diabetes se observa una hiperfiltrado glomerular, el cual se observa en hasta el 67% de los sujetos con diabetes tipo 1 y hasta el 73% de los sujetos con diabetes tipo 2. Esta hiperfiltración incluso precede a la albuminuria y a la disminución de la función renal. El aumento de la TFG en las nefronas remanentes para compensar el número reducido de nefronas acelera aún más el daño renal en la diabetes, al aumentar la presión intraglomerular y el flujo transcapilar. Los inhibidores SGLT2 activan

el *feedback* túbulo-glomerular.

La hiperfiltración de las nefronas remanentes se debe a la activación del sistema renina - angiotensina - aldosterona (RAAS), que lleva a un incremento de la presión arterial sistémica, un aumento de la sensibilidad a la angiotensina de las arteriolas eferentes y a la adaptación de la retroalimentación tubuloglomerular (TGF) en las arteriolas aferentes. La hiperglucemia crónica lleva a un incremento en la reabsorción de sodio en los túbulos proximales, con incremento en la expresión de los SGLT2 y los GLUT2. Luego de ello, al llegar menos sodio a la mácula densa, ésta interpreta que existe menor volumen de sangre, lo que provoca estímulos para la dilatación de la arteriola aferente (reducción de adenosina, liberación de renina y activación del RAAS).

Los inhibidores SGLT2 incrementan la llegada de sodio a la mácula densa, y las células liberarán adenosina para vasoconstricción aferente. La adenosina puede actuar directamente sobre los receptores de purinas A1, que están acoplados a proteína Gi y se encuentran expresados en las células del músculo liso de las arteriolas aferentes. Por otro lado, usando el mismo receptor pero en las células yuxtaglomerulares, se inhibirá la liberación de renina.

Recientemente, se observó que las células de la mácula densa de riñón humano y de ratón también expresan SGLT1 donde se supone que sirve como sensor de glucosa para regular aún más el filtrado, por lo que la glucosa captada media la regulación positiva de la óxido nítrico (NO) sintasa, seguido de la generación de NO, el cual promoverá la hiperfiltración glomerular.

Sinergismo de los inhibidores de SGLT2 con los bloqueantes del sistema renina angiotensina aldosterona

El bloqueo del sistema renina-angiotensina (RAS) con los BRA (bloqueadores de los receptores de angiotensina) ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2. Los BRA mejoran la progresión de la nefropatía al reducir la presión glomerular y la hiperfiltración, pero a diferencia de los SGLT2 i, lo realiza mediante la dilatación de las arteriolas eferentes. Se debe destacar que los beneficios renales de los SGLT2i son aplicables a sujetos con diabetes tipo 1 y tipo 2.

Efectos cardio-renales de los inhibidores de SGLT2

El tratamiento con inhibidores de SGLT2 provoca beneficios en pacientes con insuficiencia cardíaca, pero el mecanismo específico que subyace a este beneficio cardio-renal no es único y no se encuentra del todo comprendido, aunque hay varias propuestas: La autorregulación renal podría contribuir a los efectos favorables observados en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, con y sin diabetes. Por otro lado, mejorar el nivel de glucosa en sangre, reducir la presión arterial, disminuir el peso corporal y el volumen de sangre arterial, y reducir los niveles de ácido úrico son posibles mecanismos. Sin embargo, ninguno de estos factores explica por sí solo los beneficios renales y cardíacos. También se describieron posibles efectos directos a nivel miocárdico. Finalmente, se proponen varios efectos “off target”, fuera de objetivo, de los inhibidores de SGLT2 como por ejemplo la modulación de los intercambiadores sodio - hidrógeno. Esta información será detallada en otro capítulo.

A modo de resumen, las acciones farmacológicas propuestas de los inhibidores SGLT2 serían los siguientes (Tabla 2).

Tabla 2

Acciones farmacológicas de los inhibidores SGLT2

Efectos cardíacos indirectos:

Diuresis osmótica y natriuresis reducen la sobrecarga cardíaca.

Mayores reducciones de líquido intersticial en comparación con otros agentes diuréticos

La suma de efectos metabólicos, renales, vasculares, antiateroscleróticos, hepáticos, cardíacos indirectos y cardíacos directos puede potencialmente prevenir la aparición de insuficiencia cardíaca en sujetos con diabetes o con insuficiencia renal.

Efectos cardíacos directos:

SGLT2i inhibe al cotransporte sodio protón (NHE-1)

SGLT2i reduce la fuga sarcoplásmica de calcio y mejora la contractilidad, por inhibición de CaMKII

Posible incremento de la fosforilación de las proteínas reguladoras de miofibrillas

Reducción de la sobreactivación del sistema nervioso simpático

Posible mejora en la eficiencia miocárdica

Mejor suministro de oxígeno por estimulación de la secreción renal de EPO

Reducción de la inflamación (activación de AMPK)

Mejora de función mitocondrial por reducción del estrés oxidativo

Efectos metabólicos:

Descenso de HbA1c

Descenso de presión arterial

Reducción del peso corporal

Mejoría en la rigidez vascular

Efectos en la aterosclerosis:

Reducción de la inflamación

Reducción de la grasa epicárdica

Reducción de vías de señalización deletéreas comoleptina y SRAA

Reducción del estrés oxidativo

Mejora en la función endotelial

Reducción del ácido úrico

Posible mejora del hígado graso no alcohólico

Reducción de HbA1c, productos de glicosilación avanzada y fibrosis

Reducción de presión arterial

Reducción del peso corporal

Reducción de la rigidez vascular

Precaución, por leve incremento de LDL-C (de implicaciones desconocidas)

Efecto en la progresión de la enfermedad renal:

Reducción de HbA1c, productos de glicosilación avanzada y fibrosis

Reducción de presión arterial

Reducción del peso corporal

Reducción de la rigidez vascular

Restauración del feedback tubuloglomerular

Reducción de la carga de trabajo en relación a la producción de ATP

Efectos antiinflamatorios y antifibróticos, reducción del estrés oxidativo

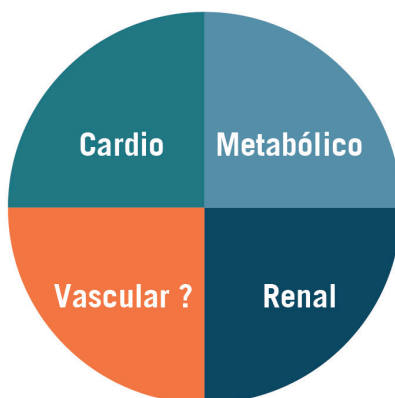
Reducción del ácido úrico (91,92)

Interacción corazón y el riñón

La prevención del progreso de la enfermedad cardíaca puede prevenir la enfermedad renal

La prevención del progreso de la enfermedad renal puede prevenir la enfermedad cardíaca

Figura 1



Bibliografía sugerida

1. CRANE RK. Intestinal absorption of sugars. *Physiol Rev.* 1960;40:789-825. doi:10.1152/physrev.1960.40.4.789.
2. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev.* 2011;91(2):733-794. doi:10.1152/physrev.00055.2009.
3. Hediger MA, Rhoads DB. Molecular physiology of sodium-glucose cotransporters. *Physiol Rev.* 1994;74(4):993-1026. doi:10.1152/physrev.1994.74.4.993.
4. Navale AM, Paranjape AN. Glucose transporters: physiological and pathological roles. *Biophys Rev.* 2016;8(1):5-9. doi:10.1007/s12551-015-0186-2.
5. Ferrannini E. Sodium-Glucose Co-transporters and Their Inhibition: Clinical Physiology. *Cell Metab.* 2017;26(1):27-38. doi:10.1016/j.cmet.2017.04.011.
6. Poulsen SB, Fenton RA, Rieg T. Sodium-glucose cotransport. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015;24(5):463-469. doi:10.1097/MNH.0000000000000152.
7. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects Without Diabetes and Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2016;65(5):1190-1195. doi:10.2337/db15-1356.8. Bailey CJ. Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. *Trends Pharmacol Sci.* 2011;32(2):63-71. doi:10.1016/j.tips.2010.11.011.
9. Adler AI, Cronshaw J, Prescott C, Patel S, Donegan E, Hayre J. NICE guidance on sotagliflozin for type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(4):274-275. doi:10.1016/S2213-8587(20)30066-8.
10. Lam CSP, Chandramouli C, Ahooja V, Verma S. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Current Management, Unmet Needs, and Therapeutic Prospects. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(20):e013389. doi:10.1161/JAHA.119.013389.
11. Vardeny O. The Sweet Spot: Heart Failure Prevention with SGLT2 Inhibitors. *Am J Med.* 2020;133(2):182-185. doi:10.1016/j.amjmed.2019.08.013.
12. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review [published correction appears in *J Am Coll Cardiol.* 2020 Sep 22;76(12):1505]. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(4):422-434. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.031.
13. Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(6):1291-1298. doi:10.1111/dom.13670.
14. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos.* 2014;35(7):391-404. doi:10.1002/bdd.1909.
15. Packer M. Uric Acid Is a Biomarker of Oxidative Stress in the Failing Heart: Lessons Learned from Trials With Allopurinol and SGLT2 Inhibitors. *J Card Fail.* 2020;26(11):977-984. doi:10.1016/j.cardfail.2020.08.015.

Capítulo 3

Ezequiel José Zaidel

Farmacocinética, interacciones, efectos adversos, y contraindicaciones de las gliflozinas

En este capítulo describiremos los aspectos farmacológicos generales de las gliflozinas. Como veremos, las gliflozinas disponibles tienen una farmacocinética simple, de administración oral en dosis fija una vez al día, con mínimas interacciones, efectos adversos. En orden alfabético, desarrollaremos Canagliflozina, Dapagliflozina, y Empagliflozina.

Canagliflozina

Estructura química

Es un glucósido-C, (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) -2-{3-[5-(4-fluoro-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-4-metil-fenil} -6-hidroximetiltetrahidro-pirran-3,4,5-triol

Relación SGLT2/SGLT1

Es 250 veces más potente para SGLT2 en comparación a SGLT1 cuando se probó in vitro.

Las concentraciones inhibitoras del 50 % para SGLT2 y SGLT1 son 2.2 a 4.4 nmol/l, y 684 a 910 nmol/l, respectivamente. La inhibición sistémica estimada de SGLT1 in

vivo es escasa. No hubo evidencia de mala absorción de glucosa cuando se probó clínicamente con 100 mg diarios y dosis de 300 mg dos veces al día. Un leve retraso en la aparición plasmática de glucosa administrada por vía oral y mayor absorción en intestino inferior son consistentes con la inhibición transitoria de SGLT1 en el tracto gastrointestinal.

Efecto en la glucemia y excreción de glucosa

En un estudio de Fase I en sujetos sanos se evaluó el efecto de dosis crecientes de canagliflozina (10, 30, 100, 200, 400, 600 u 800 mg por día o 400 mg dos veces al día) o placebo se investigaron en personas sanas. La excreción urinaria de glucosa (EUG) aumentó dosis-dependiente, alcanzando el efecto máximo (70 g de glucosa) con la dosis > 200 mg. El umbral renal máximo fue de 3,4 mmol/l. Las dosis > 200 mg lograron la supresión del umbral renal por más de 24 hs. Se redujo la glucemia post-prandial e insulinemia con dosis > 200 mg. No se observaron diferencias en la excreción de glucosa

en sujetos con obesidad o con diabetes.

Por otro lado, en paciente que se encontraban ya en tratamiento con insulina y otros antidiabéticos orales, las dosis de 100 mg y de 300 mg fueron efectivas para lograr una elevada EUG, reducción de la glucemia postprandial, la HbA1c y el peso corporal. Finalmente, en estudios en sujetos con y sin diabetes, se observó incremento del umbral renal de reabsorción de la glucosa y mejoría en las funciones de la célula beta.

Absorción

Tras la administración oral, la biodisponibilidad es de 65%. Los alimentos no afectan la absorción, pero en los ensayos clínicos en fase III, el fármaco se administró antes de las comidas para aprovechar el efecto de reducción de la glucemia postprandial. El tiempo al pico plasmático fue entre 1 y 2 h después de la dosis, con una concentración máxima de 1059 -- 3148 ng/ml (en pacientes con diabetes en tratamiento el pico plasmático es más retardado, entre 2 y 4 horas). Sin embargo, se debe destacar que el estado estacional se logra recién después de 45 días.

Distribución

En circulación, se une ampliamente a proteínas plasmáticas (> 99%, principalmente a albúmina y alfa-glicoproteína ácida). El compuesto presenta elevada liposolubilidad y pasaje de membranas, con un volumen de distribución de 119 l/kg.

Metabolismo y eliminación

La canagliflozina presenta una vida media de 12 a 15 hs, lo que avala una única toma diaria. El metabolismo es por O-glucuronidación (mediada por la UDP glucuronil transferasa UGT1A9 y UGT2B4. Luego es transportada por la glicoproteína P y la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP).

Presenta dos metabolitos inactivos, éter (O)-glucurónidos M5 y M7. La eliminación de la canagliflozina y de sus metabolitos se da por heces (60%) y orina (32,5%).

Interacciones

Se observaron pocas interacciones de relevancia: Tras múltiples comparaciones, se observó una leve reducción de las concentraciones de canagliflozina cuando se coadministraba con rifampicina (por ello, también es posible que su eficacia se vea reducida con el uso de otros inductores como hierba de San Juan -hipérico, barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, ritonavir, o efavirenz). Por otro lado, a pesar de su elevada unión a proteínas, no se espera que tenga interacciones por desplazar o ser desplazado. Se debe destacar un posible incremento en la digoxinemia por interferir con la glicoproteína P. Algo similar podría suceder con la coadministración de dabigatrán.

Más allá de ello, se debe considerar la interacción farmacodinámica con diuréticos y otros fármacos cardiometabólicos, donde canagliflozina puede potenciar a los diuréticos, reducir la presión arterial, y el peso corporal.

Dosis

100 mg o 300 mg, una vez al día. Tanto el inicio de tratamiento como la titulación de dosis se deben realizar con precaución en sujetos afeosos, con depuración de creatinina baja, así como en los sujetos que reciben hipoglucemiantes (incluso se debe considerar reducir dosis de insulina o sulfonilureas). En sujetos inestables y con depleción de volumen se sugiere optimización previa al inicio de tratamiento.

Se debe recordar que la mayoría de los sujetos que inician tratamiento con inhibidores SGLT2 presentan un estado de hiperfiltrado,

por lo que es esperable que tras el inicio de tratamiento se observen elevaciones de los niveles de creatinina y caída de la tasa de filtrado glomerular estimada, que, pasadas las primeras semanas se regulariza y termina provocando un enlentecimiento en el deterioro crónico del filtrado. Esto se verá con más detalles en los capítulos de inhibidores SGLT2 en sujetos con insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal.

Dapagliflozina

Estructura química

Dapagliflozina tiene un peso molecular de 408,87.

Se describe químicamente como (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) -2- [4-cloro-(4-etoxibencil) fenil] -6-(hidroximetil) tetrahidro 2H-piran-3,4,5-triol) y su fórmula molecular es C₂₁H₂₅ClO₆.

Se considera un compuesto con alta permeabilidad y buena biodisponibilidad oral.

Absorción

Tras la administración oral, la vida media es de aproximadamente y horas, con un pico plasmático a las 0,5 a 2 hs aproximadamente. La biodisponibilidad es de aproximadamente 78%. Si bien la co-administración con alimentos redujo 30% la biodisponibilidad plasmática, ésto no se tradujo en reducción de la glucosuria, por lo que se considera no relevante y posible la administración tanto en ayunas como con alimentos.

Distribución

En plasma, circula unido a proteínas en un 91%. El volumen de distribución es de 118 litros, indicando una distribución extracelular del fármaco.

Metabolismo y eliminación

La dapagliflozina pasa por procesos de glucuronidación, desalquilación y oxidación en varias posiciones de la molécula, para producir desmetil-glucurónidos de dapagliflozina.

Un 9% del fármaco atraviesa el metabolismo oxidativo, y de ello, un 29% es posteriormente glucuronizado, mientras que aproximadamente 66% del fármaco se glucuroniza directamente.

El metabolismo de la dapagliflozina involucra varios citocromos: CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4. La glucuronización se produce en hígado y en riñón por las UDP glucuronil transferasas UGT1A9, UGT2B4 y UGT2B7, principalmente como 3-O-glucurónido por UGT1A9. También utiliza a la glicoproteína-P como transportador. Dapagliflozina 3-O-glucurónido fue el metabolito predominante en humanos representando el 60% de la dosis recuperándose completamente en la orina. Dapagliflozina 2-O-glucurónido fue el único otro metabolito hallado (5%).

En plasma se hallan principalmente el fármaco original (39%) y el 3-O-glucurónido (42%). En sujetos con insuficiencia hepática grave se disminuyen sus niveles a un 67% mientras que en insuficiencia renal grave a un 87%. En un análisis reciente de polimorfismos de nucleótido único (SNP) se describió que no hay variación poblacional de la metabolización de la dapagliflozina en los diferentes polimorfismos analizados de la UGT1A9

A las 24 hs se recuperó el 76% del fármaco administrado, de lo cual 75% fue en orina y 21% en heces. Sólo 1,2% del fármaco fue recuperado sin metabolizar por orina. La vida media de eliminación es de 12.9 hs, lo que permite indicarla en una toma diaria.

Insuficiencia renal y hepática

Con la disminución de la función renal, a medida que disminuye la TFG, llega menos glucosa al riñón y se filtra menos hacia el túbulo, por lo que la eficacia de dapagliflozina se reduce en un 42, 83 y 84 % en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada o grave, respectivamente. En el capítulo acerca de dapagliflozina para el tratamiento de la insuficiencia renal se describen más detalles de su eficacia y uso clínico en sujetos con nefropatías de diferentes etiologías.

La exposición sistémica a dapagliflozina se correlaciona con el grado de insuficiencia hepática. Suele ser bien tolerada, pero en pacientes con insuficiencia hepática grave la relación riesgo-beneficio debe evaluarse exhaustivamente, ya que la seguridad y la eficacia a largo plazo de dapagliflozina no se han estudiado específicamente en esta población. En sujetos con insuficiencia hepática grave se sugiere el inicio con la dosis de 5 mg.

Farmacodinamia

La dapagliflozina es un inhibidor potente, competitivo, reversible, y altamente selectivo del SGLT2 humano, con una K_i de 6 nM. La selectividad por SGLT2 con respecto a SGLT1 es 1200:1. No hay evidencia de upregulation del SGLT2 tras la exposición a dapagliflozina. Provoca una disminución de la capacidad de reabsorción de glucosa con una eliminación renal de glucosa dosis-dependiente. En sujetos sanos tras la administración de dapagliflozina se observó una glucosuria persistente por más de 24 hs. Se realizaron análisis de respuesta al fármaco estratificados por peso corporal e índice de masa corporal, por sexo, y por etnias específicas, sin hallar diferencias relevantes. Incluso estudios en obesos, y en sujetos de Japón y China con dosis crecientes del fármaco mostraron farmacocinética similar.

Interacciones

La dapagliflozina no presentó interacciones farmacocinéticas con otros antidiabéticos orales. Sin embargo, existe una interacción farmacodinámica de potenciación de la reducción de la glucemia, por lo que los sujetos que usan fármacos con potencial riesgo de hipoglucemias (insulinas, sulfonilureas, meglitinidas) podrían requerir reducción de las dosis de estos fármacos.

Los moduladores de las glucuronil transferasas modifican los niveles de dapagliflozina levemente: rifampicina como inductor reduce los niveles, el ácido mefenámico lo opuesto, pero no se requieren modificaciones de dosis específicas.

Dada la elevada prevalencia de enfermedad cardiovascular concomitante en sujetos con diabetes, se evaluaron en específico los fármacos cardiovasculares. No se hallaron interacciones farmacocinéticas con estatinas, valsartán, warfarina, digoxina, hidroclorotiazida, bumetanida. Sin embargo, las agencias regulatorias no recomendaban utilizar concomitantemente diuréticos de asa por el potencial riesgo de depleción de volumen y alteraciones hidroelectrolíticas. Como veremos más adelante, actualmente se incrementó el conocimiento acerca de su seguridad y sus beneficios clínicos en sujetos con insuficiencia cardíaca, por lo que es usual la asociación con diuréticos de asa.

Se debe destacar como interacción farmacodinámica que la asociación de dapagliflozina con otros antidiabéticos mejora el control glucémico, la reducción del peso corporal, los niveles de ácido úrico, y la presión arterial, que son objetivos relevantes en sujetos con enfermedades cardiometabólicas.

Dosis

La dosis recomendada es de 10 mg, en una toma diaria. Se sugiere el inicio del tratamiento con 5 mg en sujetos con ines-

tabilidad clínica o depleción de volumen, o insuficiencia hepática grave, o que reciben concomitantemente fármacos con riesgo de hipoglucemias (insulinas, sulfonilureas, meglitinidas).

Empagliflozina

Estructura química

1-cloro-4-(b-D-glucopiranos-1-il) -2- [4-((S)-tetrahidrofuran-3-il-oxi) - bencil] - benceno; o también C₂₃H₂₇ClO₇. Tiene un peso molecular de 450.9.

Selectividad SGLT2

Es más selectiva que las otras gliflozinas: relación SGLT2:SGLT1 es 2.500:1, siendo la selectividad en orden decreciente empagliflozina, tofogliflozina, dapagliflozina, ipragliflozina, canagliflozina, sotagliflozina.

Absorción

En un estudio de dosis orales únicas crecientes (0.5–800 mg) en personas sanas sujetos, la empagliflozina se absorbió rápidamente después de la administración. El tiempo al pico plasmático fue de 1.5 a 2.1 hs aproximadamente, y la vida media fue de 12.4 hs, hallando metabolitos en orina hasta 13% en las siguientes 72 hs, lo que justifica una administración en una toma diaria. Al administrarlo con comidas se enlentece levemente su absorción, pero esto no presenta implicaciones clínicas, por lo que se recomienda su uso con o sin comidas.

Distribución

El volumen de distribución en estado estacionario es de 73,8 litros/kg. Presenta una unión a proteínas plasmáticas del 86%

Metabolismo y eliminación

Menos del 10% del fármaco se metaboliza, y lo hace a través de glucuronización. Los metabolitos hallados son (2-, 3- y 6-O glucurónido). Las enzimas UDP glucuronil-transferasas involucradas en la metabolización son UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9.

La vida media es de 12,4 horas y el estado estacionario se alcanza a las 5 vidas medias tras el uso en una toma diaria. La eliminación del fármaco fue por las heces (41%, todo sin modificar) o la orina (54%, de lo cual la mitad es el fármaco original y el resto metabolitos).

Insuficiencia renal y hepática

En insuficiencia renal y hepática se incrementa la exposición a la empagliflozina, proporcionalmente con el grado de disfunción orgánica.

Farmacodinamia

Efecto en la excreción de glucosa: Se observó un efecto dosis dependiente en la excreción de glucosa al analizar rango de dosis de 0.5 mg hasta 100 mg, siendo 3.1 gramos de glucosa en 24 hs hasta 61 gramos con las dosis altas.

No se hallaron diferencias relevantes en cuanto a la respuesta al fármaco cuando se estratificó por sexo, edad avanzada o no, y en cualquier estrato de índice de masa corporal. Sólo se observó una mayor exposición a la empagliflozina en sujetos asiáticos, posiblemente por la menor superficie corporal que los caucásicos.

Interacciones

Se evaluó específicamente la coadministración con otros fármacos para diabetes, sin

hallar interacciones relevantes con metformina, sitagliptina, linagliptina. Con glimepirida no se hallaron interacciones relevantes, aunque se recuerda que tanto las sulfonilureas, las meglitinidas como las insulinas son fármacos con potencial riesgo de hipoglucemia, por lo que la coadministración con empagliflozina se debe realizar con precaución.

Se evaluó también la coadministración con otros fármacos cardiometabólicos. No se halló ninguna interacción con warfarina, sin modificaciones en el RIN. No se hallaron modificaciones en los niveles plasmáticos o el efecto glucosúrico de la empagliflozina tras la coadministración con diuréticos tiazídicos o diuréticos de asa. Sin embargo, se debe recordar que en sujetos con insuficiencia cardíaca inestables, existe riesgo de depleción de volumen o alteraciones hidroelectrolíticas potenciales, por lo que se debe iniciar con cautela. La coadministración con verapamilo, digoxina, o simvastatina, no provocó interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas.

Contraindicaciones de los inhibidores SGLT2

Las contraindicaciones formales son el embarazo, la lactancia, la edad pediátrica (aunque hay evidencia creciente del uso en niños de 10 a 18 años), la insuficiencia renal grave en diálisis.

Si bien la diabetes tipo 1 fue una contraindicación inicial para el uso de las gliflozinas, recientemente se propuso el uso de Dapagliflozina 5-10 mg (Estudios DEPICT) con buena tolerancia y efectividad en la reducción de HbA1c, y de Sotagliflozina 400 mg (estudio InTandem), con una precaución por el mayor riesgo de cetoacidosis.

Efectos adversos de las gliflozinas

Hipoglucemia: Sin diferencias. En una

revisión sistemática con más de 15000 sujetos con diabetes, no se observó riesgo de hipoglucemias en tratados con gliflozinas vs placebo, pero sí en el grupo que recibía concomitantemente una sulfonilurea

Infecciones urinarias: Sin diferencias vs placebo (9,37 frente a 9,70/100 años-paciente, respectivamente) en los metanálisis, aunque los reportes iniciales sugerían un leve riesgo.

Infecciones genitales: El efecto adverso más común de los inhibidores de SGLT-2 son las infecciones genitales, lo cual está relacionado con la glucosuria resultante del modo de acción de los inhibidores de SGLT-2. Ocurrieron con mayor frecuencia con empagliflozina que con placebo (3,54 vs. 0,95/100 pacientes-año, respectivamente).

El aumento del riesgo de infecciones micóticas genitales con el tratamiento con inhibidores de SGLT-2 en hombres y mujeres ha sido constante en todos los ensayos clínicos. Los inhibidores de SGLT-2 aumentaron las infecciones genitales en comparación con el placebo con una alta certeza. Se estiman 143 (119-170) más infecciones genitales por cada 1000 pacientes tratados durante cinco años. La mayoría de las veces, estas infecciones pueden ser tratadas con medicamentos antifúngicos tópicos y prácticas de autocuidado, como bañarse diariamente.

La gangrena de Fournier es un evento adverso grave pero raro asociado al uso de inhibidores de SGLT-2. Es una fascitis necrotizante agresiva y potencialmente mortal de los genitales externos, el periné y la región perianal, mucho más común en hombres que en mujeres y la diabetes es un factor predisponente. En 2018, la FDA de EE. UU. requirió que se agregara una advertencia sobre el riesgo de gangrena de Fournier a la información de prescripción de los inhibidores de SGLT-2. En una revisión posterior a la comercialización, la FDA identificó 55 casos

de gangrena de Fournier en 6 años de uso de inhibidores de SGLT-2 en comparación con 19 casos en un período de 35 años para todos los demás medicamentos hipoglucemiantes.

Depleción de volumen: Sin diferencias versus placebo. Sin embargo, sí se notó un posible riesgo de depleción de volumen en sujetos tratados con diuréticos de asa o mayores de 75 años.

Cetoacidosis: La cetoacidosis diabética es una complicación que puede presentarse en pacientes que toman inhibidores de SGLT-2. En algunos casos, los pacientes pueden desarrollar un tipo de cetoacidosis euglucémica. La ausencia de hiperglucemia puede retrasar el diagnóstico y tratamiento. Aunque el mecanismo subyacente es similar al de la cetoacidosis usual, la presencia de glucosuria inducida por SGLT-2 puede disminuir artificialmente los niveles de glucosa en sangre, lo que aumenta la producción de cetonas.

La FDA emitió una advertencia en 2015 sobre el aumento del riesgo de cetoacidosis con inhibidores de SGLT-2. Un metaanálisis de ensayos clínicos mostró un mayor riesgo de cetoacidosis con inhibidores de SGLT-2 en comparación con otros medicamentos para la diabetes o placebo (riesgo relativo 2,13 [1,38 a 3,27]), con una tasa absoluta de 3 eventos por cada 1000 años-paciente. Otro metaanálisis informó datos similares (odds ratio 2.20 [1.25-3.87], $p = 0.0060$) pero otro metaanálisis más reciente no.

Fracturas óseas: Los inhibidores del SGLT-2 han sido asociados con un aumento po-

tencial en el riesgo de fracturas óseas en los primeros ensayos clínicos con Canagliflozina. Sin embargo, análisis más recientes no apoyan esta relación. Un metaanálisis que comparó la eficacia y seguridad de los inhibidores del SGLT-2 con placebo en personas con diabetes tipo 2 no encontró relación entre el tratamiento y un mayor riesgo de fractura. Otro estudio observacional del mundo real también proporcionó mayor seguridad ósea para las personas con diabetes tipo 2 que toman inhibidores del SGLT-2 en comparación con otros fármacos

Amputaciones: El riesgo aumentado de amputaciones se observó inicialmente con canagliflozina en el ensayo clínico CANVAS, pero no se reprodujo en el ensayo CREDENCE, en el que se implementó una atención especial al cuidado de los pies. Otros ensayos clínicos con otros inhibidores de SGLT-2 no mostraron un aumento en el riesgo de amputaciones. Más recientemente se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales, en la que no se encontró evidencia consistente de que los inhibidores de SGLT-2 aumenten el riesgo de amputaciones. Por ello, la FDA eliminó la advertencia inicial sobre el riesgo de amputaciones en 2020.

Hemos revisado entonces aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos, contraindicaciones y efectos adversos hallando que, si bien se postulan como fármacos de uso masivo por su cinética y posología simple, se deben utilizar con precaución por la leve pero significativa tasa de eventos adversos potencialmente graves.

Figura 1

Farmacocinética de las gliflozinas

	Canagliflozina	Dapagliflozina	Empagliflozina
Biodisponibilidad	65%	78%	78%
Tiempo al pico	1-2 hs	0,5-2 hs	1,5-2,1 hs
Unión a proteínas	99%	91%	86%
Volumen de distribución	119 litros/kg	118 litros/kg	73,8 litros/kg
Metabolismo	No usa citocromos. Glucuronización por UGT1A9, UGT2B4. Transporte por glucoproteína-P y la proteína BCRP. Metabolitos inactivos, éter (O)-glucurónidos M5 y M7.	Menos del 9% por citocromos (CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4). Glucuronización en hígado y en riñón, por UGT1A9, UGT2B4 y UGT2B7. Principal metabolito (inactivo) 3-O-glucurónido por UGT1A9. También usa gp-P.	menos del 10% del fármaco se metaboliza, y lo hace a través de glucuronización. Metabolitos inactivos (2-, 3- y 6-O glucurónido). Las enzimas involucradas en la metabolización son UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9.
Eliminación	Heces (60%) y orina (32,5%).	75% en orina (1% sin metabolizar) y 21% en heces.	41% fecal (sin modificar) y 54% orina (la mitad son metabolitos)
Vida media	12-15 hs	12,9 hs	12,4-13,1 hs
Relación SGLT2:SGLT1	250:1	1200:1	2500:1
Interacciones farmacocinéticas	Rifampicina y otros inductores potentes. Usar digoxina y dabigatrán con precaución	No	No
Interacciones farmacodinámicas	Precaución con el uso concomitante de diuréticos, de sulfonilureas e insulinas.		
Dosis	100-300 mg (dosis usada en ensayos clínicos de insuficiencia renal: 100 mg)	5-10 mg (dosis usual en ensayos clínicos de insuficiencia renal e insuficiencia cardiaca: 10 mg)	10-25 mg (dosis usual en ensayos clínicos de insuficiencia renal e insuficiencia cardiaca: 10 mg)
Posología	Una toma diaria, con o sin alimentos		
Efectos adversos	Infecciones genitales, depleción de volumen, cetoacidosis		

Bibliografía sugerida

1. Scheen AJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(3):213-225. doi:10.1007/s40262-013-0126-x.
2. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_es.pdf.
3. Lamos EM, Younk LM, Davis SN. Canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2013;9(6):763-775. doi:10.1517/17425255.2013.791282.
4. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invokana-epar-product-information_es.pdf.
5. Kasichayanula S, Liu X, Lacreata F, Griffen SC, Boulton DW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(1):17-27. doi:10.1007/s40262-013-0104-3
6. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_es.pdf.
7. Scheen AJ. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Use of SGLT2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(7):691-708. doi:10.1007/s40262-015-0264-4.
8. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes: The DEPICT-1 52-Week Study. *Diabetes Care.* 2018;41(12):2552-2559. doi:10.2337/dc18-1087.
9. Mathieu C, Rudofsky G, Phillip M, et al. Long-term efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (the DEPICT-2 study): 52-week results from a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(9):1516-1526. doi:10.1111/dom.14060.
10. Garg SK, Henry RR, Banks P, et al. Effects of Sotagliflozin Added to Insulin in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(24):2337-2348. doi:10.1056/NEJMoa1708337.
11. Palmer S C, Tendal B, Mustafa R A, Vandvik P O, Li S, Hao Q et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials *BMJ* 2021; 372 :m4573 doi:10.1136/bmj.m4573.
12. Kinduryte Schorling O, Clark D, Zwiener I, Kaspers S, Lee J, Iliev H. Pooled Safety and Tolerability Analysis of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Adv Ther.* 2020;37(8):3463-3484. doi:10.1007/s12325-020-01329-7.
13. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, Kortepeter C, Chong WH. Fournier Gangrene Associated With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: A Review of Spontaneous Postmarketing Cases. *Ann Intern Med.* 2019;170(11):764-769. doi:10.7326/M19-0085.

Capítulo 4

Ezequiel José Zaidel

Gliflozinas en diabetes

Las últimas décadas han sido signadas por un incremento epidémico de la diabetes tipo 2 y la obesidad, pero concomitantemente hemos observado un viraje en la concepción de fármacos para la diabetes: Luego de décadas desarrollando y utilizando fármacos para reducir la glucemia “a toda costa”, la industria farmacéutica, guiada por las recomendaciones de la FDA en 2008, se ha embarcado en la investigación de fármacos que presenten seguridad cardiovascular.

El concepto de salir de la “mirada glucocéntrica” cobró más interés, y la reducción de la hemoglobina glicosilada quedó enmarcada como uno pero no el único pilar del tratamiento, además de prevenir las enfermedades cardiometabólicas asociadas así como las complicaciones microvasculares. El control del peso corporal, los niveles de colesterol, de presión arterial, la evaluación renal, hepática, y ocular son esenciales para el manejo integral de los sujetos con diabetes.

Los únicos dos grupos de fármacos que han demostrado no sólo seguridad cardiovascular sino beneficios cardiometabólicos y renales son las gliflozinas y los análogos de los receptores GLP-1 como liraglutide, dulaglutide, y semaglutide. En este capítulo describiremos los principales ensayos clínicos de seguridad cardiovascular de las gliflozinas, los posteriores metaanálisis, así como las recomendaciones de las normativas estadounidenses, europeas, asiáticas y

latinoamericanas, y de la OMS y federación internacional de diabetes.

Canagliflozina

Estudio CANVAS: *Canagliflozin cardiovascular assessment study* (CANVAS) junto al estudio CANVAS-R (específico de insuficiencia renal en sujetos con diabetes), llamados en conjunto programa CANVAS, fue un estudio clínico en fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que evaluó los efectos de la canagliflozina sobre los eventos cardiovasculares mayores (MACE) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular. El estudio incluyó a más de 10000 pacientes de 30 países.

Canagliflozina redujo significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular en un 14%. Por otro lado, redujo los desenlaces renales y la hospitalización por insuficiencia cardíaca. Lamentablemente, un aumento significativo de las amputaciones generó una gran alerta y la FDA indicó específicamente pesquisar esto en los otros ensayos clínicos de gliflozinas, además de realizar una advertencia en todos los prospectos de gliflozinas. Más adelante, sumando metanálisis con otros ensayos de canagliflozina y de otras gliflozinas con miles más de pacientes y controles, se concluyó que dicho incremento no era significativo.

Dapagliflozina

El estudio DECLARE-TIMI 58 (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58*) fue un ensayo clínico en fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que incluyó más de 17,000 pacientes.

El mayor número se debe a que, tras la publicación de los resultados de los ensayos clínicos con otras gliflozinas, se modificó el criterio de valoración principal y se incluyeron dos desenlaces co-primarios.

La dapagliflozina redujo significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en un 17% en comparación con el placebo en pacientes con diabetes tipo 2 y alto riesgo cardiovascular. Además, la dapagliflozina demostró beneficios en desenlaces renales y en insuficiencia cardíaca.

Empagliflozina

El estudio EMPA-REG OUTCOME (*Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*) fue un ensayo clínico en fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para evaluar los efectos de la empagliflozina en pacientes con diabetes que tenían elevado riesgo cardiovascular. Este estudio utilizó las dosis de Empagliflozina 10 mg y 25 mg. Los resultados en cuanto a desenlaces cardiovasculares fueron llamativos y alentadores con una fuerte reducción en la mortalidad y en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca a pesar de un leve efecto sobre la hemoglobina glicosilada (Ver tabla 1).

Otras gliflozinas

Recientemente se publicaron los resultados del ensayo clínico VERTIS-CV con ertugliflozina, donde no se observó superioridad en la reducción de MACE ni en muerte car-

diovascular. Por otro lado, el estudio SCORED con sotagliflozina evaluó desenlaces CV en pacientes con diabetes tipo 2 que tenían que tener además disfunción renal. A pesar de la interrupción temprana por falta de patrocinio, se observaron desenlaces similares a las otras gliflozinas, pero mayor tasa de efectos adversos (como hemos visto en capítulos anteriores, el bloqueo adicional SGLT1 con sotagliflozina incrementa la tasa de EA gastrointestinales).

En oriente se encuentran disponibles otras gliflozinas como ipragliflozina, luseogliflozina y tofogliflozina, aprobadas para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Metanálisis

Uno de los metanálisis más actualizados y abarcativos es el de Palmer en conjunto con investigadores del grupo GRADE - McMaster. Se describen a continuación los resultados:

- Mortalidad por cualquier causa: 238 ensayos clínicos que incluyeron 290 662 pacientes informaron que los inhibidores de SGLT-2 disminuyeron la mortalidad por todas las causas en comparación con placebo en un 23% (OR 0.77 [IC 95%: 0,71 a 0,83]);
- Mortalidad cardiovascular 135 estudios con 226 701 pacientes informaron reducción promedio del 16% (OR 0,84 [0,76 a 0,92]);
- Infarto de miocardio no fatal: 208 ensayos que incluyeron 265 921 pacientes informaron reducción de este evento en el 13% (OR 0,87 [0,79 a 0,97]);
- Accidente cerebrovascular no fatal: En 176 estudios con 261 434 pacientes se reportó que las gliflozinas tienen efectos nulos sobre el ACV (OR 1,01 [IC del 95%:

0,89 a 1,14]).

- **Insuficiencia renal grave:** el combinado de depuración menor a 15 o diálisis fue un 29% menor con gliflozinas.
- **Hospitalización por insuficiencia cardíaca:** En 149 estudios que reunieron más de 200mil pacientes, se observó una reducción del 30% en la tasa de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (odds ratio 0,70 [0,63 a 0,77]);
- **Peso corporal:** Fue evaluado en 469 ensayos que incluyeron 226 361 pacientes, donde se observó una reducción de -1,92 kg [-2,23 a -1,62]
- **Hemoglobina glicosilada A1c:** Este parámetro se describió en 604 ensayos clínicos donde se recopiló información por al menos 6 meses. La reducción promedio fue de -0,60% [-0,67 a -0,54], y esta reducción fue menor que la de otros antidiabéticos como los GLP1RA.

Ensayos del mundo real y metanálisis

Tras el inicio de la comercialización, diversos autores realizaron registros continuos observacionales de pequeño o mediano tamaño. Más allá de eso, un grupo de investigadores, liderados por M Kosiborod, realizaron análisis de bases de datos de farmacias y sistemas de salud, donde se correlacionan las prescripciones continuas de gliflozinas con las hospitalizaciones por eventos cardiovasculares, en diversos países, incluso con datos de países enteros acerca de nuevos usuarios de gliflozinas, los cuales fueron comparados no contra placebo sino contra el inicio de otros fármacos para diabetes.

Dichos estudios, llamados CVD real 1, 2,

y Nordic, han demostrado consistencia con los ensayos clínicos aleatorizados, pero además un mayor beneficio en cuanto a desenlaces cardio-renales al compararlos con otros fármacos para diabetes. En la figura 1 se encuentra el resultado de una revisión sistemática y metanálisis publicado por quien escribe.

Recomendaciones de las guías

Guías conjuntas Europa y Estados Unidos 2022 (ADA y EASD): Indican en sujetos con enfermedad CV establecida o en riesgo de desarrollarla el inicio con un GLP1RA o un SGLT2i. Si no se alcanzan las metas de hemoglobina glicosilada se debe adicionar el otro fármaco. En sujetos con insuficiencia cardíaca iniciar gliflozinas. En sujetos con insuficiencia renal iniciar gliflozinas o GLP1RA con evidencia en reducción de desenlaces renales. Cuando el objetivo es el control glucémico, otros grupos de fármacos se establecen por encima de las gliflozinas. Para el objetivo de reducción de peso, se consideran de eficacia moderada.

Guías NICE: Recomiendan el agregado de gliflozinas con evidencia de reducción de enfermedad cardiovascular, en pacientes con insuficiencia cardíaca, enfermedad cardiovascular establecida, o en riesgo elevado de enfermedad cardiovascular (Actualizadas 2022).

Guías ALAD: Las guías latinoamericanas 2019 también recomiendan el uso de gliflozinas en pacientes con enfermedad CV.

Guías MSAL, Argentina 2020: Se recomiendan las gliflozinas en sujetos con enfermedad CV establecida que no alcanzan las metas de glicosilada.

Tabla 1

Principales características de los ensayos clínicos y los desenlaces observados

Fármaco	Canagliflozina	Dapagliflozina	Empagliflozina
Estudio	CANVAS	DECLARE-TIMI 58	EMPAREG OUTCOME
Nro de sujetos	10 142	25 698	7020
Edad promedio	63.3	63.9	63.1
% femenino	35.8%	37%	28.8%
Reducción de HbA1c	- 0.58%	-0.42%	-0.54%
Reducción de peso	-1.60 kg	-1.8 kg	-2 kg
Reducción de PAS	-3.93 mm Hg	-2.7 mmHg	-4.1 mmHg
Reducción de PAD	-1.39 mm Hg	-0.7 mmHg	-2 mmHg
LDL	+4.68 mg/dL		+0.5 mg/dL (NS)
MACE	-14%, P=0.02	-7% (no signif)	-14% p=0.04
Muerte CV	-13% (no signif)	-2% (no signif)	-38%
IAM no fatal	-15% (no signif)	-11% (no signif)	-13% (no signif)
ACV no fatal	-10% (no signif)	+1% (no signif)	+24% (no signif)
Insuficiencia cardiaca	-33%	-37%	-35%
Reducción de 40% del filtrado, necesidad de diálisis o muerte renal	-40%	-14%	-46%
Muerte total	-13 % (no signif)	-7% (no signif)	-32%
Muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca		-27%	-34%

Figura 1

Metaanálisis estudios de vida real en DM2,
RRR de IC: 30% comparado con otros hipoglucemiantes



(I2 = 0%; Chi2 heterogeneidad = 1.088; gl = 2; p = 0.5804)

Zaidel EJ, Rodríguez Rohwain V, Serra HA et al., 2020.

Figura 2

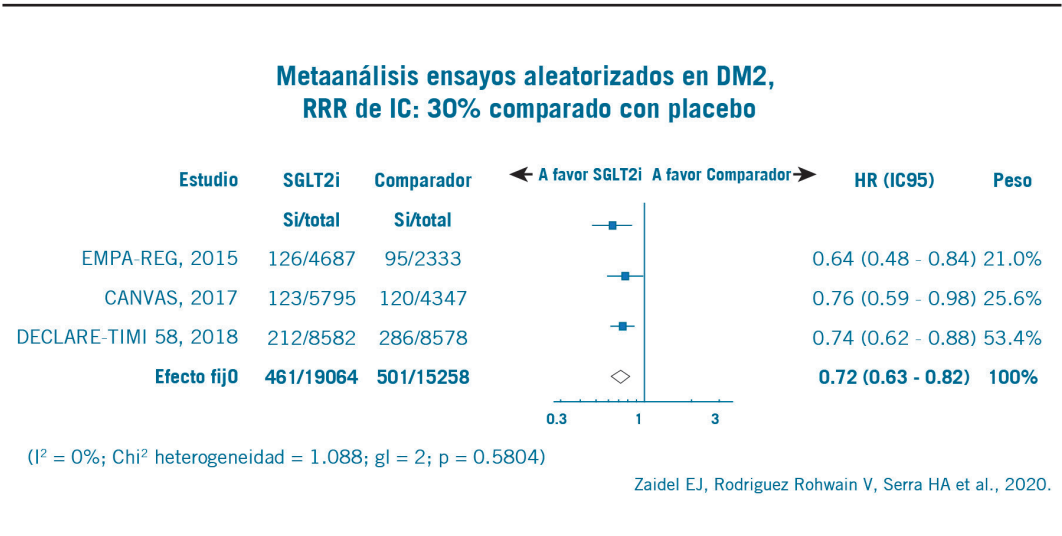


Figura 3

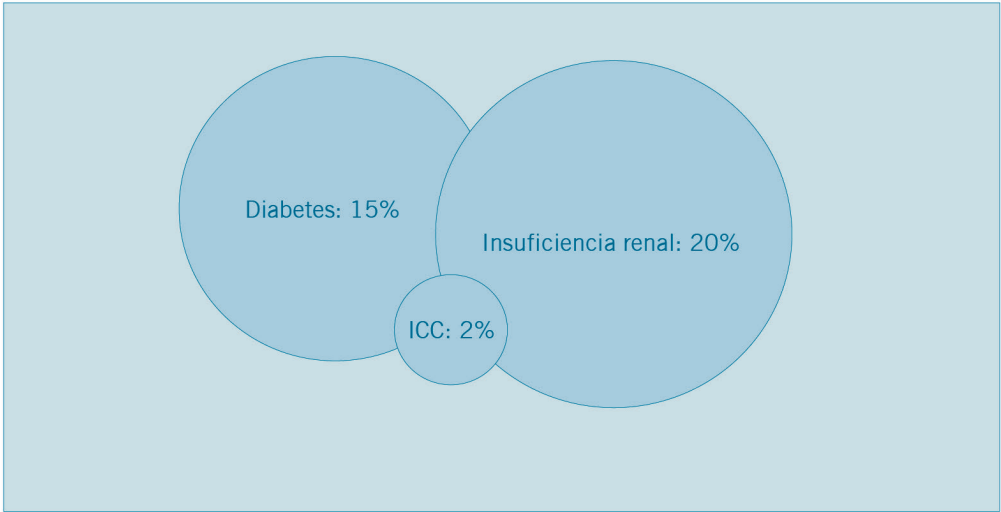


Figura 4 A y B

Porcentaje de la población adulta que potencialmente debería recibir gliflozinas según las guías vigentes. DM2: Diabetes tipo 2; ICC: insuficiencia cardíaca crónica; IRC: insuficiencia renal crónica

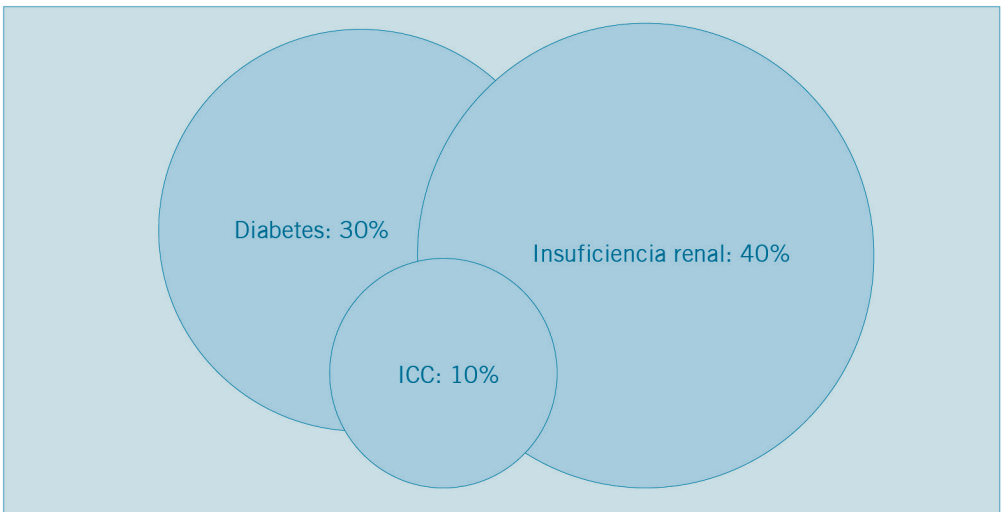
Mayores de 50 años: prevalencia de DM2, IRC e ICC

Uno de cada tres humanos mayores de 50 años
tiene al menos una indicación clase 1 para el uso de gliflozinas



Mayores de 65 años: prevalencia de DM2, IRC e ICC

La mayoría de los humanos mayores de 65 años
tiene al menos una indicación clase 1 para el uso de gliflozinas



Bibliografía sugerida

1. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-657. doi:10.1056/NEJMoa1611925.
2. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-357. doi:10.1056/NEJMoa1812389.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
4. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, et al. Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure-Related Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results of the VERTIS CV Trial. *Circulation*. 2020;142(23):2205-2215. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050255
5. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2021;384(2):129-139. doi:10.1056/NEJMoa2030186.
6. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials [published correction appears in *BMJ*. 2022 Jan 18;376:o109]. *BMJ*. 2021;372:m4573. Published 2021 Jan 13. doi:10.1136/bmj.m4573.
7. Zaidel EJ, Rodriguez Rohwain V, Serra HA et al. Efficacy of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in reducing heart failure hospitalizations. systematic review and metanalysis. *Eur J Heart Fail* 2020. <https://doi.org/10.1002/ehf.1963>.
8. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753-2786. doi:10.2337/dci22-0034.
9. Guías NICE: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/>.

Capítulo 5

Ezequiel José Zaidel

Gliflozinas en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

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 actualmente es dividirla en si predomina la disfunción contráctil, disfunción sistólica (evidenciada por una fracción de eyección reducida, usualmente menor que 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 mayor que 55% o que 50%). Las normativas de diferentes sociedades científicas globales han incorporado un grupo intermedio o con leve disfunción, entre 40 y 49%, donde pueden superponerse los mecanismos.

Hemos descrito previamente la consideración epidémica de la insuficiencia cardiaca, de la mano del incremento de los factores que llevan a su desarrollo (diabetes, obesidad, aterosclerosis coronaria) así como de la mayor supervivencia de los pacientes (ver capítulo 1).

Un hecho inédito sucedió en la historia de la insuficiencia cardiaca: Desde la idea y concepción del sistema renina angiotensina aldosterona hasta el desarrollo de fármacos que lo modulan y la incorporación a las guías se han requerido más de 100 años. Con los beta-bloqueantes sucedió algo similar. Más recientemente con el sacubitrilo se tardó aproximadamente 30 años desde el reconocimiento del sistema de péptidos natriuréticos. Sin embargo, desde que se reconoció al SGLT2, se desarrollaron fármacos que lo modulan hasta que se demostró e implementó en IC pasó muy poco tiempo.

En el 2013 se publicó el primero de los ensayos clínicos de gliflozinas en diabetes, y se observó un 30% de reducción de eventos de IC, y en menos de una década se desarrollaron los estudios específicos para sujetos con IC con y sin diabetes, se demostró la

eficacia, y se incorporaron a las guías como pilar del tratamiento de la enfermedad a la par de otros fármacos tan sólidos como los inhibidores SRAA y betabloqueantes. Este fenómeno tan brusco puede tranquilamente considerarse una revolución en la terapéutica de la insuficiencia cardíaca, que es la principal causa de hospitalizaciones en adultos a nivel global.

Los dos grandes ensayos clínicos aleatorizados en fase 3 fueron el DAPA-HF (dapagliflozina) y el Emperor-Reduced (empagliflozina). Como investigador clínico, quien escribe ha participado de ambos ensayos clínicos comprobando la seriedad, celeridad, y seguridad con la que se desarrollaron, casi en paralelo. Otro hecho inédito se vivió en el congreso europeo de cardiología de 2019 cuando el dr McMurray presentó por primera vez que las gliflozinas redujeron la morbilidad de sujetos sin diabetes en el DAPA-HF, lo que llevó a un “standing ovation” espontáneo de miles de cardiólogos que comprobaron que a partir de ese momento podrían ofrecerle a sus pacientes otro fármaco que puede reducir adicionalmente a los demás tratamientos el riesgo muerte a sus pacientes con insuficiencia cardíaca.

Estudio DAPA-HF

Lo realizó un comité ejecutivo en colaboración con el patrocinador AstraZeneca. 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). Tenían que recibir el tratamiento habitual 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 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 hubo casi un 50% de ellos que, tras la toma de consentimiento informado, 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 desenlaces 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 estratificados 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.

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, patrocinado por Boehringer Ingelheim y Eli Lilly. 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 hos-

pitalización (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.

Metanálisis

Junto con la publicación del EMPEROR-R, Faiez Zannad presentó el metanálisis 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

Con las gliflozinas el autor ha hallado mucha literatura junk, con revisiones superficiales, estudios observacionales mal diseñados (y mal revisados por pares), metanálisis de mala calidad, y malas interpretaciones por parte de los investigadores clínicos acerca de los datos básicos y viceversa.

En insuficiencia cardíaca, parecen predominar dos fenómenos: Un efecto inicial, rápido relacionado a glucosuria-natriuresis con reducción de precarga (sin llegar a la reducción significativa del volumen intravascular que producen los diuréticos) que lleva a un alivio en los síntomas ya en los primeros días (constatado en los puntajes de calidad de vida de los ensayos clínicos).

La pérdida crónica y sostenida de glucosa

y sodio parece responsable de la modulación de otros mecanismos (descritos en el capítulo 3 y 10) que se asocian con un remodelado positivo y serían responsables de los efectos beneficiosos a largo plazo de las gliflozinas. Entre ellos, se pueden mencionar los efectos antiinflamatorios, antioxidantes, mitocondriales, endoteliales, efectos en el hematocrito, y reducción del riesgo de hiperkalemia y de hiperuricemia.

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.

Figura 1

Fármacos esenciales para reducir la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida

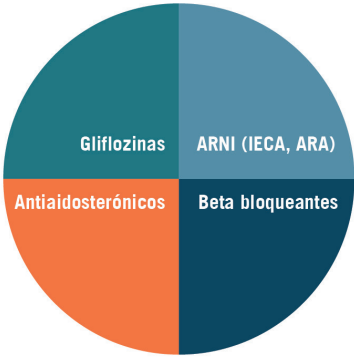
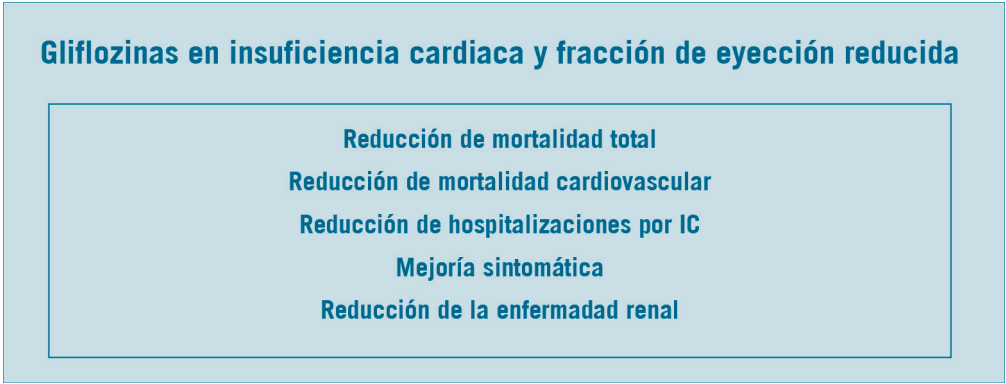


Figura 2



Bibliografía

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 Empagliflo-

zin 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.

Capítulo 6

Ezequiel José Zaidel

Gliflozinas en Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección mayor que 40%

Hasta aquí, habíamos comprobado que las gliflozinas presentan múltiples acciones farmacológicas directas o indirectas, y además de la glucosuria y reducción de la glucemia, presentan efectos cardio-nefro protectores. Los efectos en la reducción de las hospitalizaciones por IC en sujetos con diabetes en los grandes ensayos clínicos pivotaes, implican que este potencial beneficio sería tanto para sujetos con fracción de eyección reducida como preservada. Es por ello que los investigadores realizaron en paralelo estudios en ambos grupos.

Concretamente en insuficiencia cardíaca con FEY mayor que 40%, existen muchas controversias:

Definición de la enfermedad: La ICPEP se estableció como entidad muy recientemente, actualmente se reconoce que hay diversos mecanismos que llevan a un incremento en las presiones de llenado, dilatación auricular, que llevan a síntomas idénticos a la ICPEP, se asocian con arritmogénesis, y en muchos casos caída posterior de la fracción de eyección.

Clasificación: Los criterios para definirla y

los puntos de corte han cambiado sustancialmente en estos años. Actualmente las sociedades europea y estadounidense reconocen como ICPEP cuando el valor de FEY es 50% o más y entre 41 y 49% definen una IC con fracción de eyección levemente deprimida (*mildly reduced*), previamente llamada “rango medio, intermedia, o mid-range”. También se incorpora en este grupo a sujetos que previamente tenían ICPEY (IC con fracción de eyección recuperada).

Etiologías: Es un grupo muy heterogéneo, y diversas noxas pueden provocar directa o indirectamente la enfermedad. Una de las secuencias más comunes es: Hipertensión arterial, incremento de la post-carga, hipertrofia ventricular, disfunción diastólica, incremento del volumen de la aurícula izquierda, con o sin fibrilación auricular, y con o sin hipertensión pulmonar. Sin embargo, esa versión simple puede incrementar su complejidad en la actualidad. Muchos autores consideran a la insuficiencia auricular (atrial failure) como origen primitivo de la enfermedad.

Dentro de las noxas también predominan la obesidad y diabetes, la insuficiencia renal, las enfermedades genéticas (miocar-

diopatía hipertrófica sarcomérica), otras enfermedades como amiloidosis y Fabry, la cardiopatía isquémica, y las valvulopatías. Por ello, un algoritmo de estudio estructurado debe realizarse en forma rutinaria para establecer correctamente el diagnóstico (y exclusión de causas no cardíacas de disnea), etiología y pronóstico, antes de considerar tratamientos.

Falta de respuesta a fármacos convencionales de IC: En ICfEP se ha querido extra-polar el beneficio de los fármacos de ICfEP, pero con resultados dispersos. Alguna señal de beneficio se observó con los ARA2 (candesartán) en sujetos con IC y FE levemente reducida, por otro lado, el estudio TOPCAT mostró un potencial beneficio de espirolactona. Con los ARNI, el sacubitril-valsartán presentó efectos no significativos en los desenlaces CV evaluados (con un indicio de beneficio en sujetos con fracción de eyección levemente reducida así como en mujeres, PARAGON-HF). Finalmente los betabloqueantes como grupo no presentaron beneficios, salvo un subgrupo de pacientes del estudio SENIORS con nebivolol.

Estudio EMPEROR-Preserved

Fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo y dirigido por eventos, que fue patrocinado por Boehringer Ingelheim y Eli Lilly. El comité ejecutivo desarrolló y supervisó el protocolo, la estadística, el reclutamiento y el análisis. Por otro lado, un comité de monitoreo de datos independiente revisó los datos de seguridad. Finalmente, otro comité de eventos clínicos adjudicó los resultados de manera ciega de acuerdo con las definiciones pre especificadas. Un estadístico independiente replicó y verificó los análisis.

Se incluyeron adultos con IC con FEY mayor a 40% (con evidencia de alteración

estructural en el ecocardiograma) en clase NYHA II a IV, con NT-proBNP mayor a 300 (sinusal) o 900 (FA). Se asignó a los pacientes a recibir empagliflozina 10 mg o placebo (1:1), y se evaluaron parámetros clínicos y de laboratorio en forma reiterada, así como puntajes de calidad de vida relacionados a IC (Kansas). Se destaca que se permitió reclutar pacientes con disfunción renal a partir de 20 ml/min/1.73 m² de filtrado.

El criterio de valoración principal fue el compuesto de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca, analizado como el tiempo hasta el primer evento.

Los autores esperaban una reducción del 20% del riesgo relativo de eventos del desenlace principal, y para demostrarlo, con un 90% de poder y un bajo error (0.05) se estimó que debían suceder 841 eventos para lo que esperaban aproximadamente 20 meses de seguimiento.

Entre 2017 y 2020 se seleccionaron 11583 pacientes de los cuales sólo 5988 ingresaron al protocolo. Esto se debe a fallas de selección atribuidas a valores bajos de BNP principalmente. La edad promedio fue 72 años y 45% eran de sexo femenino. De los incluidos, la mitad tenían diabetes, la mitad tenían EGFR menor a 60, la mitad tenían FA, y un tercio tenían FEY entre 41 y 49%. Un 23% de los sujetos de ambos grupos interrumpió el protocolo antes de su finalización. Con respecto a los fármacos concomitantes, dato de especial interés en esta población de sujetos con ICfEP, se destaca que 80% recibían IECA o ARA2, 37% antialdosterónicos, y 86% betabloqueantes.

Tras una mediana de seguimiento de 26.2 meses, se observó una reducción significativa del criterio de valoración principal: 415 pacientes (13.8%) vs 511 pacientes (17.1%), lo que se traduce en 6.9 vs. 8.7

eventos por cada 100 pacientes-año; HR, 0.79; IC del 95%, 0.69 a 0.90; $P < 0.001$, y refleja que se deben tratar 31 sujetos durante 26 meses para reducir un evento de muerte CV u hospitalización por IC. La reducción de las hospitalizaciones por IC también fue significativa (-29%, 3.2% de reducción del riesgo absoluto) mientras que las muertes CV aisladas tuvieron una reducción de 9% pero no significativa. Se observó el beneficio en todos los subgrupos evaluados.

Se observó una reducción significativa en las hospitalizaciones totales por IC (-27%), un enlentecimiento en la pendiente de caída del filtrado glomerular con 1.3 ml/min menos de caída anual del filtrado en comparación con placebo, pero leves cambios en el nivel de HbA1c, proBNP, hematocrito, peso y uricemia. El fármaco fue seguro, observándose como evento adverso significativamente mayor que el placebo las esperadas infecciones genitourinarias (que no llevaron a eventos graves).

Se destaca de la evaluación de las figuras en el EMPEROR-P que el grupo asignado a placebo presentó una tasa de hospitalizaciones totales por IC de aproximadamente el 10% anual, reflejando valores similares a los descritos históricamente para sujetos con IC. Esto evidencia la falta de herramientas para evitar las hospitalizaciones por IC en este grupo y refuerza la relevancia de los beneficios de las gliflozinas para esta indicación.

Otros hallazgos destacables:

Similar beneficio en los sujetos con FEY mayor o menor de 50% en los desenlaces primarios y secundarios (aunque con menor beneficio renal en los que tenían más de 50% de FEY). Sin embargo, la extensión del beneficio fue sólo hasta FEY 65% (si bien la dispersión de desenlaces dado el menor N es posible, uno de los subestudios indicó

que el beneficio sólo se observó hasta ese valor).

Similar beneficio con o sin diabetes en los desenlaces primarios y secundarios (aunque con menor beneficio renal en los no diabéticos).

Menor riesgo de hiperkalemia (recordar que 80% recibían IECA-ARA-BB y 37% antiandrogénicos) sin riesgo de hipokalemia.

Los pacientes tratados con empagliflozina mostraron una mejora significativa en la el puntaje de calidad de vida en comparación con el placebo (que se magnificó con el pasar del tiempo: +1.03, +1.24 y +1.50 a las 12, 32 y 52 semanas, respectivamente; $p < 0.01$).

Beneficio temprano (las curvas de eventos se separan significativamente a partir del día 18 en adelante).

Estudio DELIVER

Similar al EMPEROR-P, fue un ECA en fase 3 guiado por eventos, de grupos paralelos, doble ciego. Si bien los criterios de inclusión eran similares, en este caso eran elegibles sólo sujetos mayores de 40 años y podían incluirse sujetos que previamente habían tenido disfunción ventricular (FEY recuperada).

En el criterio de valoración principal se incluyeron la muerte cardiovascular, las hospitalizaciones por IC, pero además las visitas a guardia por IC. Los autores estimaron que para una reducción del 20% del riesgo relativo de eventos del desenlace principal, con un 93% de poder y un bajo error (0.038), debían suceder 1117 eventos en 6100 sujetos, entre 13.5 y 39 meses. Finalmente se reclutaron 10418 sujetos entre 2018 y 2020, de los cuales 6264 fueron efectivamente incorporados al ensayo clínico (esta diferencia se atribuyó a bajos valores de BNP durante la visita de selección). El seguimiento tuvo una mediana 2.3 años y

14% discontinuaron el producto de investigación en cada grupo.

Los pacientes incluidos tenían 71.7 años de edad en promedio, 45% eran mujeres, 75% se encontraban en clase funcional 2, presentaban FEY promedio 54% (un tercio tenían FEY entre 41 y 49%), casi la mitad eran diabéticos y la mitad tenían menos de 60 ml/min de depuración de creatinina. Además, 44% eran obesos, 56% tenían FA y 88% hipertensión. Con respecto a los fármacos, se destaca un uso de diuréticos de asa del 76%, IECA 36% ARA2 36% Beta-bloqueantes 82% y antialdosterónicos 42%.

El desenlace principal combinado ocurrió en 512 pacientes (16,4%) en el grupo de dapagliflozina y en 610 pacientes (19,5%) en el grupo de placebo (reducción del 18% del riesgo relativo, $P < 0,001$). El número de muertes cardiovasculares y eventos de empeoramiento de insuficiencia cardíaca primeros o recurrentes, fue 23% menor en el grupo de dapagliflozina.

Al analizar sólo a los sujetos con fracción de eyección entre 40 y 60% (esto fue preespecificado en el diseño del estudio), se observó reducción significativa del criterio de valoración principal compuesto del 23%, además reduciendo significativamente las hospitalizaciones por IC en un 21%, y una tendencia no significativo de reducción de la muerte cardiovascular (12%) y mortalidad total (8%). También se observó más de 1 punto de mejoría en los puntajes de síntomas de insuficiencia cardíaca. Los beneficios se observaron en todos los subgrupos evaluados.

Se debe destacar que a lo largo del estudio ocurrió la pandemia COVID-19, y un 5% de los participantes presentaron infección (3% neumonía), sin diferencias entre los asignados a dapagliflozina o placebo. Se

realizó asimismo un análisis de sensibilidad para evitar interferencia de la pandemia en los datos, observando beneficios consistentes hasta el inicio de la pandemia.

Otros resultados destacados:

Fragilidad (recordar que el promedio de edad era 71.7 años): La fragilidad se midió utilizando el puntaje de Rockwood, 38,6% tenía fragilidad leve-moderada, y 23,8% fragilidad grave. El beneficio fue similar en todos los subgrupos de fragilidad.

Evaluación del beneficio longitudinal: Se estimó que en sujetos de 55 años dapagliflozina se asociaría no significativamente con 2 años más de supervivencia libre del criterio de valoración primario. Sin embargo, si el inicio del tratamiento fuera a los 65 años, la diferencia sería de 2.4 años en favor de dapagliflozina ($p = 0.002$).

Beneficios a lo largo del espectro de niveles de BNP, en diferentes etnias, en todos los subgrupos de fracción de eyección.

Metanálisis

Vaduganathan y col metanalizaron los grandes ensayos clínicos en fase 3 de gliflozinas en IC. Específicamente en ICPEP reunieron los datos de 12251 participantes de DELIVER y EMPEROR-Preserved, y hallaron reducción del compuesto de muerte cardiovascular o primera hospitalización por IC en un 20% (HR 0,80 [IC del 95%: 0,73-0,87]), y se destaca que uniendo los resultados de ambos estudios se alcanzó un poder suficiente para detectar una reducción significativa de la muerte cardiovascular en un 12% (0,88 [0,77-1,00]), así como la hospitalización por IC (0,74 [0,67-0,83]).

También se destacó una baja tasa de eventos adversos en ambos ensayos clínicos.

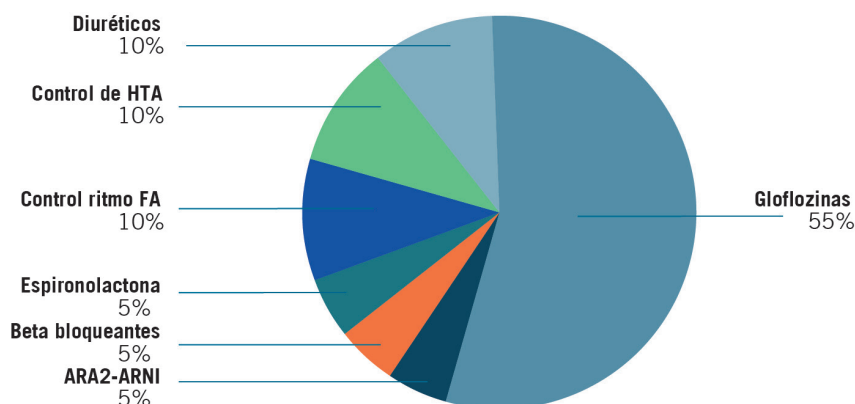
Incorporación a las guías y a la terapéutica

Las guías europeas 2021 no describen el uso de gliflozinas. Las guías estadounidenses 2022 incorporaron con grado de recomendación 2a a las gliflozinas (previo a la publicación del DELIVER). Es esperable que, con los resultados del metanálisis reciente, dapagliflozina y empagliflozina se incorporen a las guías como recomendación 1a.

Por otro lado, la implementación en sujetos con insuficiencia cardiaca FEY mayor a 40% que tengan diabetes concomitante no será dificultosa, sin embargo es probable que no penetren masivamente en los sujetos sin diabetes por dificultades en el acceso a estos fármacos inicialmente, incluso siendo recomendados por guías, e incluso siendo los únicos fármacos que han demostrado significativamente reducción de morbimortalidad en esta población.

Figura 1

Peso de las gliflozinas en comparación con otras terapéuticas en sujetos con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección mayor de 40%



Bibliografía

1. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2021;385(16):1451-1461. doi:10.1056/NEJMoa2107038.
2. Butler J, Filippatos G, Siddiqi TJ, et al. Effects of Empagliflozin in Women and Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. Circulation 2022;146:1046-55.
3. Filippatos G, Butler J, Farmakis D, et al., on behalf of the EMPEROR-Preserved Trial Committees and Investigators. Empagliflozin for Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction With and Without Diabetes. Circulation 2022;146:676-86.
4. Zannad F, Ferreira JP, Butler J, et al. Effect of Empagliflozin on Circulating Proteomics in Heart Failure: Mechanistic Insights From the EMPEROR Program. Eur Heart J 2022;Aug 26:[Epub ahead of print].
5. Böhm M, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin Improves Outcomes in Patients With Heart Failure and

Preserved Ejection Fraction Irrespective of Age. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:1-18.

6. 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.

7. 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.

8. Butler J, Filippatos G, Siddiqi TJ, et al. Empagliflozin, Health Status, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation* 2022;145:184-93.

9. Packer M, Butler J, Zannad F, et al. Empagliflozin and Major Renal Outcomes in Heart Failure. *N Engl J Med* 2021;385:1531-3.

10. Drazner MH. SGLT2 Inhibition in Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction — A Win Against a Formidable Foe. *N Engl J Med* 2021;385:1522-4.

11. Butler J, Packer M, Filippatos G, et al. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J*. 2022;43(5):416-426. doi:10.1093/eurheartj/ehab798.

12. Butler J, Siddiqi TJ, Filippatos G, et al. Early benefit with empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: insights from the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(2):245-248. doi:10.1002/ejhf.2420

13. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al., on behalf of the DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022;387:1089-98.

14. Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(7):1217-1225. doi:10.1002/ejhf.2249.

15. Kondo T, Jering KS, Willem Borleffs CJ, et al. Patient Characteristics, Outcomes, and Effects of Dapagliflozin According to the Duration of Heart Failure: A Prespecified Analysis of the DELIVER Trial. *Circulation* 2023;147:1067-78.

16. Selvaraj S, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Blood Pressure and Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: DELIVER. *JACC Heart Fail* 2023;11:76-89.

17. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Influence of NT-proBNP on Efficacy of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2022;10:902-13.

18. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund P, et al. Estimated Long-Term Benefit of Dapagliflozin in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:1775-84.

19. Adamson C, Kondo T, Jhund PS, et al. Dapagliflozin for heart failure according to body mass index: the DELIVER trial. *Eur Heart J* 2022;43:4406-17.

20. Butt JH, Jhund PS, Belohlávek J, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Patients With Heart Failure: A Prespecified Analysis of the DELIVER Trial. *Circulation* 2022;146:1210-24.

21. Lam CS, Solomon SD. DELIVERing Therapeutic Efficacy Across the Ejection Fraction Spectrum of Heart Failure. *Circulation* 2022;146:1193-5.

22. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials [published correction appears in *Lancet*. 2023 Jan 14;401(10371):104]. *Lancet*. 2022;400(10354):757-767. doi:10.1016/S0140-6736(22)01429-5.

23. 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.

24. 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.

Capítulo 7

Ezequiel José Zaidel

Gliflozinas en insuficiencia cardiaca aguda

Como vimos, las gliflozinas han demostrado eficacia en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca en todo el espectro de fracción de eyección en sujetos con y sin DM2, y también en la prevención de la aparición de IC en sujetos con DM2. Yendo más allá, varios grupos de investigadores independientes así como miembros de la industria farmacéutica, se han embargado en la confección de ensayos clínicos para sujetos con IC aguda.

La IC aguda sigue siendo un grave problema para el sistema sanitario, siendo la principal causa de hospitalización de adultos en occidente, con una mortalidad hospitalaria que ronda el 10% y una tasa de readmisión al mes del 30%. No sólo eso, sino que hasta el momento ningún fármaco o intervención no farmacológica ha demostrado reducción de mortalidad en este contexto.

La seguridad y la eficacia potencial de iniciar la inhibición de SGLT2 poco después de un episodio de insuficiencia cardíaca descompensada son inciertas. Los investigadores, inicialmente han presentado preocupación por los potenciales problemas de seguridad al usarlas en este contexto, que

incluyen riesgo de hipotensión y precipitación de insuficiencia renal en pacientes con estado de volumen y función renal fluctuante, y que además reciben tratamiento con otros medicamentos que también pueden afectar la tasa de filtración glomerular.

Es por eso que se plantean dos posibles escenarios para evaluar a las gliflozinas en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda: El uso inicial (desde la admisión hospitalaria o a las pocas horas) o el uso diferido, una vez que el paciente se encuentra “estabilizado” (con definiciones variables de esto en cuanto al estatus clínico y tiempo de evolución)

Estas consideraciones llevaron al diseño del ensayo clínico SOLOIST-WHF (efecto de la sotagliflozina sobre los eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 después del empeoramiento de la insuficiencia cardíaca). La sotagliflozina, como mencionamos en otros capítulos, es un inhibidor de SGLT2 que también posee cierta inhibición del SGLT1 (principalmente con acción a nivel gastrointestinal).

Estudio SOLOIST-WHF

Fue un ensayo clínico en fase 3 doble ciego aleatorizado y controlado con placebo. Sanofi fue el patrocinador original pero se transfirió a Lexicon Pharmaceuticals. El comité ejecutivo y directivo (médicos independientes) desarrolló el protocolo y el plan de análisis estadístico, así como la conducción y supervisión del ensayo clínico y la interpretación de los datos. Por otro lado, los patrocinadores realizaron la gestión y control de los sitios donde se realizaba el estudio, los informes reglamentarios y la recopilación y gestión de datos. Un comité independiente de monitoreo de datos y seguridad supervisó el ensayo. Los análisis de datos fueron realizados por un estadístico académico independiente.

Se incluyeron pacientes entre 18 y 85 años hospitalizados por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca y que habían recibido diuréticos intravenosos. También se requería que los pacientes tengan diagnóstico previo de diabetes tipo 2 antes de la hospitalización o diagnóstico durante la misma. Se excluyeron a los sujetos con IC terminal o síndrome coronario agudo reciente, ACV, angioplastia o bypass reciente o planificado, o una TFG estimada de menos de 30 ml/min/1,73 m² de superficie corporal.

Previo a la aleatorización, los paciente debían presentar confirmación de IC descompensada por biomarcadores (BNP ≥ 150 pg/ml o ≥ 450 pg/ml para pacientes con FA, o si se usaba NT-proBNP ≥ 600 pg/ml (≥ 1800 pg/ml en FA), en conjunto con estabilidad clínica (no requerimiento de oxigenoterapia, inotrópicos, ni vasodilatadores endovenosos, presión sistólica mayor a 100, diuréticos ya pasados a vía oral)

Los pacientes que cumplían los criterios

fueron aleatorizados antes o dentro de los 3 días posteriores al alta hospitalaria, para recibir 200 mg de sotagliflozina una vez al día (con un aumento de la dosis a 400 mg, dependiendo de los efectos secundarios) vs placebo. Para obtener una muestra representativa y homogénea, se realizó estratificación por fracción de eyección del ventrículo izquierdo ($<50\%$ o $\geq 50\%$) y región geográfica. Las visitas de seguimiento se programaron a las 1, 2 y 4 semanas, a los 4 meses y cada 4 meses a partir de entonces.

El ensayo se diseñó originalmente con un criterio de valoración principal combinado de primera aparición de muerte por causas cardiovasculares u hospitalización por IC. Sin embargo, el patrocinador dejó de financiar el estudio y se debió interrumpir el reclutamiento, lo que resultó en una reducción del poder estadístico para demostrar el criterio de valoración principal. Por ello, los investigadores cambiaron el criterio principal al número total de muertes por causas cardiovasculares y hospitalizaciones y visitas a guardia por IC (primeras y posteriores) con el fin de aumentar la potencia del ensayo. Se analizaron los eventos informados por los investigadores (por falta de recursos económicos para realizarlo por un comité independiente de monitoreo de eventos).

Debido a la aparición de la pandemia COVID-19 se interrumpió el reclutamiento en Marzo 2020, donde se alcanzaron a reclutar 1222 sujetos que se asignaron aleatoriamente al grupo de sotagliflozina (608) y 614 al grupo de placebo, en 32 países. La mediana de edad de los pacientes fue de 70 años y un tercio eran mujeres (33,7%). El 80% de los pacientes tenían una FEV menor a 50%, la mediana de filtrado glomerular fue 50 ml/min/1,73 m², la mediana de hemoglobina glicosilada fue 7.2%, y la mediana de NT-proBNP fue 1800 pg/ml. La mitad

de los pacientes recibían metformina y 92% inhibidores del sistema renina-angiotensina.

La mitad de los pacientes recibieron la sotagliflozina antes del egreso hospitalario, y el resto la recibieron en promedio a los 2 días del alta (1 a 3 días de intervalo intercuartilo). La mediana de tiempo de duración de uso de sotagliflozina por parte de los pacientes fue de sólo 7.8 meses debido a interrupciones anticipadas. Un dato muy llamativo es que el 34% de los sujetos fallecieron a lo largo del estudio.

Ocurrieron un total de 600 eventos en 1222 pacientes (245 en el grupo de sotagliflozina y 355 en el grupo de placebo). La tasa de eventos del criterio de valoración principal fue de 51 cada 100 pacientes/año en el grupo de sotagliflozina y de 76,3 cada 100 pacientes/año en el grupo de placebo (HR 0,67; IC 95%, 0,52-0,85; $P < 0,001$), lo que indicó una diferencia absoluta de 25 eventos anuales cada 100 pacientes tratados. Esta reducción de eventos fue consistente en todos los subgrupos analizados, y las curvas de eventos se separaron significativamente ya a los 28 días de inicio del fármaco.

Los otros criterios de valoración fueron el combinado de muerte CV total y hospitalización por IC: 60 vs. 86 eventos/100 pacientes-año ($p = 0,003$); la primera muerte CV u hospitalización por IC (excluyendo visitas a guardia que no requirieron internación), 33% vs 48% (HR 0.71, $p = 0,003$); la muerte CV fue 10,6 vs. 12,5 eventos/100 pacientes-año ($p = 0,36$). El puntaje de calidad de vida Kansas KCCQ-12 se incrementó más con sotagliflozina que con placebo, 17.7 puntos de incremento con respecto al cuestionario basal vs 13.6 ($p = 0,005$) con una diferencia de 4.1 puntos (IC del 95 %, 1,3 a 7,0) a favor del grupo de sotagliflozi-

na. No se hallaron diferencias significativas en la caída de la TFG.

Con respecto a criterios de seguridad, la tasa de eventos adversos graves que provocaron discontinuación fue similar entre sota y placebo. Se destacan los siguientes eventos adversos de especial interés: hipotensión (6.0% vs 4.6% $p=NS$), infección urinaria (4.8% vs 5.1% $p=NS$), y diarrea (6.1% vs 3.4%). También la hipoglucemia grave (1.5% vs 0.3%), pero sin diferencias en injuria renal aguda (4.1% vs 4.4% con placebo). Con respecto a infecciones fúngicas genitales, éstas fueron numéricamente mayores en el grupo sotagliflozina (0.8% vs 0.2%, $p=0,12$).

Estos resultados llevan a plantear diferentes aspectos: El inicio de la inhibición de SGLT2 antes o poco después del alta en pacientes que fueron hospitalizados por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca fue beneficioso, independientemente de la fracción de eyección y de la TFG. El inicio temprano de la terapia representa una oportunidad importante para mejorar los desenlaces en una patología tan devastadora (alta tasa de eventos a los 90 días después de la aleatorización en el grupo placebo).

Los efectos directos e indirectos del beneficio de la inhibición del SGLT2 son ya conocidos. Sin embargo, con la información provista por este ensayo clínico no está claro qué beneficios clínicos adicionales se podrían atribuir a la inhibición concomitante SGLT1 observada con sotagliflozina, o si los beneficios de esta inhibición se podrían observar en sujetos sin diabetes.

Estudio piloto EMPA-Response AHF

Fue un estudio piloto que sirvió para evaluar la seguridad de la empagliflozina en el

contexto agudo y para sustentar el desarrollo de otros estudios a gran escala. Fue un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de grupos paralelos. 80 pacientes con IC aguda con y sin diabetes recibieron 10 mg/día de empagliflozina o placebo por 30 días. La edad media fue de 76 años, el 33% eran mujeres, el 47% tenían IC de novo y la mediana de NT-proBNP fue de 5236 pg/mL.

No se observaron diferencias en la puntuación de disnea, la respuesta a los diuréticos, la duración hospitalaria o el NT-proBNP, pero sí en el compuesto de empeoramiento de IC, hospitalización o muerte (10% vs 13%). Hubo mayor diuresis (3.5 litros más que el placebo). La empagliflozina fue segura, bien tolerada y no tuvo efectos adversos sobre la presión arterial o la función renal.

Estudio EMPULSE

En base a los resultados de los grandes trials con empagliflozina, dapagliflozina, y el estudio SOLOIST-WHF, así como del estudio piloto EMPA-Response-AHF, un grupo de investigadores decidió testear el efecto de empagliflozina en IC aguda, buscando tres objetivos fundamentales: mejorar sobrevida, hospitalizaciones, y síntomas

Se diseñó un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de superioridad, de 90 días de extensión, para evaluar el efecto sobre el beneficio clínico, la seguridad y la tolerabilidad de Empagliflozina 10 mg una vez al día por vía oral en comparación con placebo, iniciado en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda que han sido estabilizados.

El comité ejecutivo fue compuesto por miembros académicos y representantes de Boehringer Ingelheim, diseñó el protocolo y

supervisó la realización del ensayo junto con el patrocinador, quien realizó análisis estadísticos. Un comité independiente de monitoreo de datos y seguridad revisó los datos de seguridad.

Se incluyeron adultos con diagnóstico confirmado de IC (clínica + tratamiento con al menos 40 mg de furosemida IV), que fueron aleatorizados después de al menos 24 horas y no más de 5 días después de la admisión, lo antes posible después de la estabilización y mientras aún estaban en el hospital. Los pacientes debían tener una presión arterial sistólica de al menos 100 mmHg, sin soporte inotrópico durante al menos 24 h, sin síntomas de hipotensión, y en las 6 h previas a la aleatorización sin aumento de la dosis de diurético IV, y sin requerimiento de nitratos u otros fármacos IV. Para la inclusión se requerían valores de proBNP mayores a 1600 o BNP mayores a 400 (y valores mayores si el paciente con FA).

Se excluyeron pacientes con shock, hipotensión, IAM ACV o TEP en los 90 días previos, así como sujetos en plan de trasplante o asistencia ventricular. Con respecto al punto de corte de función renal, se excluyeron sujetos con filtrado menor a 20, diálisis, o historia previa de acidosis

Los parámetros de eficacia y seguridad se evaluaron durante las visitas de seguimiento a los 3, 5, 15, 30 y 90 días después de la aleatorización. Debido a la pandemia COVID-19, se realizaron varios ajustes al protocolo, permitiendo visitas telefónicas o a domicilio, así como el uso de un laboratorio local y envío a domicilio directamente de la medicación del protocolo. A pesar de todo ello, sólo dos pacientes omitieron una visita debido a la pandemia.

Se estimó que un tamaño de muestra de

500 participantes (250 por rama) proporcionaría una potencia del 87% y un error menor 0.05. El análisis del desenlace primario se realizó utilizando el win-ratio (índice de victoria) estratificado, que compara todos los pacientes aleatorizados a empagliflozina con todos los pacientes aleatorizados a placebo. Cada comparación de un par de pacientes siguió la jerarquía de comparar el tiempo hasta la muerte, el número de empeoramientos de IC, el tiempo hasta el primer empeoramiento de IC, o una diferencia de 5 puntos o más en el cambio desde el inicio en el cuestionario Kansas.

Entre junio de 2020 y febrero de 2021, 530 pacientes fueron aleatorizados a recibir empagliflozina (265) o placebo (265). La mediana de edad fue 71 años y 34 % eran mujeres. La aleatorización se realizó al 3er día de internación en promedio.

Fallecieron 11 pacientes (4.2%) en el grupo empagliflozina y 22 (8.3%) en el grupo placebo. Los eventos de empeoramiento de IC se observaron menos en el grupo empagliflozina (28 pacientes, 10.6% vs placebo 39 pacientes, 14.7%). Desde el inicio hasta los 90 días se observó un incremento de 36.2 puntos en el cuestionario de calidad de vida de Kansas en el grupo empagliflozina y de 31.7 en el grupo placebo.

La empagliflozina fue superior en el 53.9% de las comparaciones pareadas, el placebo fue superior en el 39.7%, y el 6,4% fueron empates, lo que arrojó un win ratio (índice de ganancias) de 1,36 a favor de la empagliflozina (IC del 95 %: 1,09–1,68, $P=0,0054$). El efecto de la empagliflozina en el desenlace primario de eficacia fue generalmente consistente en los subgrupos: tipo de IC (de novo vs crónica descompensada), DM2, edad, sexo, NT-proBNP basal, TFG, FA o FEY. El compuesto de muerte

CV o empeoramiento de IC fue 12.8% vs 18.5%. Por otro lado, los pacientes del grupo empagliflozina tuvieron un mayor cambio absoluto en el puntaje Kansas (+4,45 puntos). También se observó una reducción en los niveles de biomarcadores.

No se observaron casos de cetoacidosis. Las tasas de depleción de volumen fueron del 12,7 % en el grupo de empagliflozina y del 10,2 % en el grupo de placebo. Se produjo hipotensión sintomática grave definida por el investigador en el 1,2 % de los pacientes del grupo de empagliflozina y en el 1,5 % del grupo de placebo. La hipoglucemia definida por el investigador ocurrió en el 1,9 % de los pacientes tratados con empagliflozina y en el 1,5 % de los pacientes tratados con placebo.

Las tasas de IRA fueron menores con empagliflozina. No se hallaron problemas de seguridad en cuanto a ITU, hematocrito, hemoglobina, transaminasas o presión arterial. Es más, el hematocrito se incrementó significativamente. La reducción de peso en promedio fue -1.5 kg, pero fue variando a lo largo de los días, siendo mayor la diferencia al día 15 entre empa y placebo (-2 kg, $p<0.0001$).

Los autores, con estos resultados, pudieron comprobar en orden jerárquico los tres objetivos principales de atención para esta patología, mejora de la sobrevida, reducción de los eventos de empeoramiento de IC, mejoría sintomática.

Dictate-AHF

Es un ensayo clínico que está reclutando 240 sujetos con IC aguda para el tratamiento con dapagliflozina o placebo.

Subestudio del DELIVER

Recientemente, un subanálisis del estudio DELIVER (Dapagliflozina en sujetos con IC y fracción de eyección mayor que 40%) evaluó a los 654 pacientes que habían tenido una hospitalización por IC en los 30 días previos al ingreso al estudio (10.4% del total de sujetos incluidos). Se observó que dapagliflozina redujo el desenlace principal en un 22 % en pacientes hospitalizados recientemente y en un 18 % en pacientes sin hospitalización reciente (p de interacción = 0,71). Las tasas de eventos adversos, incluida la depleción de volumen, la cetoacidosis diabética o los eventos renales, fueron similares con dapagliflozina y placebo en pacientes hospitalizados recientemente.

Consideraciones personales

Si bien, probablemente se desarrollen a la brevedad más ensayos clínicos, impresio-

na que iniciar precozmente las gliflozinas, incluso durante la hospitalización, tendría beneficios significativos, en todo el espectro de fracción de eyección, e independientemente de la presencia de diabetes o de insuficiencia renal (con un límite de 20 de filtrado o más - por ahora-).

Con los resultados estos, las gliflozinas abarcarían todo el espectro de insuficiencia cardíaca: la prevención (en los estudios de DM2 e IRC previenen la aparición de la misma), el tratamiento crónico (en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada o reducida), así como el tratamiento de la descompensación o IC aguda. Resta sólo evaluar la efectividad en casos de daño ventricular izquierdo agudo (tras un infarto) en sujetos sin DM2 ni IRC, para lo cual hay ensayos clínicos en desarrollo.

Figura 1

Ensayos clínicos de gliflozinas en IC aguda

01	SOLOIST WHF	• Sotagliflozina en todo el espectro de FEY, • 50% aleatorizados durante internación • -33% de muerte y hosp x IC acumulativas • Alerta por EEAA gastrointestinales (SGLT1?)
02	EMPA-Response-AHF	• Empagliflozina 10 mg vs placebo • Estudio piloto con 80 pacientes • Demostró seguridad. • -3.5 litros acumulados con empa vs placebo
03	EMPULSE	• Empagliflozina iniciada al 3er día de internación • 530 pts, sin alertas de seguridad, -1.5 kg. • Win ratio, 36% más de éxito en muerte CV o empeoramiento de IC
04	DICTATE-AHF	• Dapagliflozina 10 mg vs placebo. • 240 pacientes, resultados pendientes • Todo el espectro de FEY
05	DELIVER Subestudio	• Dapagliflozina vs placebo, FEY $\geq$40% • 654 (10%) analizados tras internación por IC (30d) • 22% de reducción de muerte CV o empeoramiento de IC sin alertas de seguridad.

Bibliografía

1. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):117-128. doi:10.1056/NEJMoa2030183.
2. Verma S, Bhatt DL, Dhingra NK, et al. Time to Benefit With Sotagliflozin in Patients With Worsening Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:1546-9.
3. Szarek M, Bhatt DL, Steg PG, et al., on behalf of the SOLOIST-WHF Committees and Investigators. Effect of Sotagliflozin on Total Hospitalizations in Patients With Type 2 Diabetes and Worsening Heart Failure: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2021;Jun 22:[Epub ahead of print].
4. Brosius FC, Vandvik PO. Cardioprotection With Yet Another SGLT2 Inhibitor — An Embarrassment of Riches. *N Engl J Med* 2021;384:179-81.
5. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med*. 2022;28(3):568-574. doi:10.1038/s41591-021-01659-1.
6. Damman K, Beusekamp JC, Boersma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail*. 2020;22(4):713-722. doi:10.1002/ehf.1713.
7. Biegus J, Voors AA, Collins SP, et al. Impact of Empagliflozin on Decongestion in Acute Heart Failure: The EMPULSE Trial. *Eur Heart J* 2022;Oct 18:[Epub ahead of print].
8. Kosiborod MN, Angermann CE, Collins SP, et al. Effects of Empagliflozin on Symptoms, Physical Limitations and Quality of Life in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure: Results From the EMPULSE Trial. *Circulation* 2022;146:279-88.
9. Anker SD, Usman MS, Butler J. SGLT2 Inhibitors: From Antihyperglycemic Agents to All-Around Heart Failure Therapy. *Circulation* 2022;146:299-302.
10. Cox ZL, Collins SP, Aaron M, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in acute heart failure: Rationale and design of the DICTATE-AHF trial. *Am Heart J*. 2021;232:116-124. doi:10.1016/j.ahj.2020.10.071.
11. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Dapagliflozin in Patients Recently Hospitalized With Heart Failure and Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(14):1302-1310. doi:10.1016/j.jacc.2022.07.021.

Capítulo 8

Ezequiel José Zaidel

Gliflozinas en insuficiencia renal crónica

Insuficiencia renal, datos rápidos

La prevalencia de insuficiencia renal crónica es elevada, uno de cada 7 adultos (en Estados Unidos), y tiene una correlación con la edad, siendo 40% la prevalencia en mayores de 65 años. Lo peor es que aproximadamente el 90% de los sujetos que tienen IRC no saben que la tienen. Las etiologías más frecuentes son de IRC son: Diabetes tipo 2 (30% a 50%); Diabetes tipo 1 (3,9%); Hipertensión arterial (27,2%); Glomerulonefritis primaria (8,2%).

Su característica asintomática, asociada con el incremento en la prevalencia de HTA y DM2 y la falta de tratamientos farmacológicos para tratarla (sólo era diálisis y trasplante por mucho tiempo) generaron este grave problema para la salud pública. La inhibición del sistema renina angiotensina con iECA y antagonistas del receptor de angiotensina 2 se transformó en una piedra angular para el enlentecimiento de la enfermedad, y más recientemente se reconoció al “escape de la aldosterona” como otro mecanismo que puede ser modulado por anti-aldosterónicos. Pero claramente esto no era suficiente, hasta que llegaron las gliflozinas.

Breve reseña del mecanismo propuesto para el beneficio renal de las gliflozinas

En el capítulo 2 se describen en extenso los mecanismos, pasamos a revisarlos: La mayoría de los sujetos con diabetes tienen pérdida de nefronas, y presentan hiperfiltrado glomerular en las nefronas remanentes, al aumentar la presión intraglomerular y el flujo transcápilar, por activación del SRAA. Hay incremento en la presión sistémica y vasoconstricción eferente. Luego, la hiperglucemia crónica provoca up-regulation de SGLT2 y GLUT2, se reabsorbe más glucosa y sodio en el TCProximal y entonces llega menos sodio a la mácula densa, que reactiva la liberación de renina y reduce la de adenosina, lo que lleva a la dilatación aferente. En resumen: presión arterial aumentada, aferente vasodilatada, eferente vasocontraída, presión intraglomerular elevada, hiperfiltrado.

Los beneficios a nivel renal de las gliflozinas se podrían resumir de esta manera:

- Efectos directos positivos: Activan el *feedback* túbulo-glomerular, al incrementar la llegada de sodio a la mácula densa, que liberará adenosina para vasoconstricción aferente.

- Efectos directos positivos off-target: reducción de la actividad del intercambiador sodio-hidrógeno NH_3 en el túbulo proximal.

- Efectos indirectos positivos: Reducción de la glucemia, la presión arterial, el peso corporal.

- Efectos sinérgicos con los inhibidores del SRAA: El efecto de los inhibidores del SRAA es sobre la arteriola eferente y las gliflozinas sobre la aferente, asociado al descenso de presión arterial sistémica, y la reducción del riesgo de hiperkalemia.

Los efectos en la tasa de filtrado glomerular se esquematizan en la Figura 1.

Estudios de gliflozinas en insuficiencia renal, inicio con problemas

Cuando se desarrollaron inicialmente los

ensayos clínicos en diabetes, los investigadores tuvieron precauciones por un potencial daño renal visto en los estudios clínicos en fases iniciales. El programa CANVAS tuvo su evaluación conjunto de los desenlaces renales (CANVAS-R) y luego el CREDENCE evaluó específicamente a la nefropatía diabética. Como mencionamos previamente, lamentablemente por el aumento significativo en las amputaciones en el CANVAS, hubo un retroceso en el desarrollo e implementación de las gliflozinas, que luego en metanálisis sucesivos y en estudios observacionales comprobaron una reducción de las amputaciones.

Estudios CANVAS y CANVAS-R, desenlaces renales en DM2

Enroló 10142 pacientes con DM2, que tenían una TFG inicial en promedio de 76 ml/min/1,73m², un cociente albúmina-

Figura 1

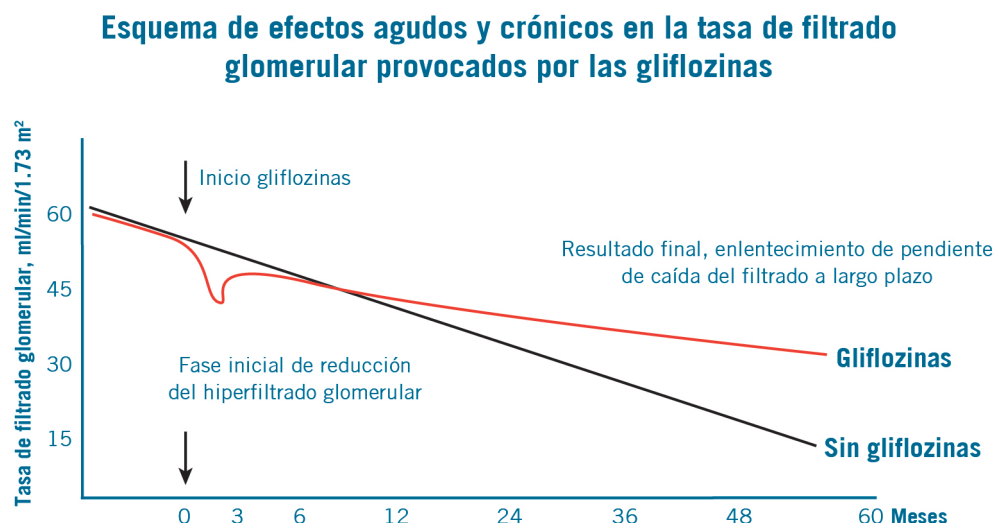


Figura realizada por Ezequiel Zaidel, basada en las curvas observadas en los diferentes ensayos clínicos de pacientes con diabetes, insuficiencia renal, e insuficiencia cardíaca.

creatinina urinario promedio de 12,3 mg/g y que se encontraban ya recibiendo inhibidores SRAA (80%). Se los aleatorizó a recibir canagliflozina o placebo.

La pendiente de caída del filtrado fue más lenta en los que recibieron la gliflozina (diferencia promedio de la pendiente de 1.2 ml/min/1.73 m² por año), y la albuminuria fue 18% más baja hacia el final del estudio (evaluada como cociente albúmina-creatinina urinario). Pero estos puntos subrogantes también se tradujeron en desenlaces clínicos.

El criterio de valoración principal combinado era duplicación sostenida de la creatinina sérica, enfermedad renal en etapa terminal y muerte por causas renales, y ocurrió con menos frecuencia en los tratados con canagliflozina en comparación con placebo (1,5 cada 1000 pacientes/año en el grupo de canagliflozina frente a 2,8 cada 1000 pacientes/año en el grupo de placebo, lo que se tradujo en un 47% de disminución del riesgo relativo de eventos). El beneficio fue consistente en todos los subgrupos.

CREDENCE

Este estudio, realizado por los mismos patrocinadores, se enfocó en la “insuficiencia renal proteinúrica”, es decir, tuvo como objetivo evaluar desenlaces renales mayores (y cardiovasculares) en sujetos que presentaban valores entre 300 mg/g y 5000 mg/g de cociente albúmina-creatinina urinario, con TFG entre 30 y 90.

Se enrolaron 4400 sujetos de diferentes continentes. La edad promedio fue 69 años, 33% eran mujeres y la duración de la DM2 previa al momento del ingreso al protocolo era de 15 años, siendo en forma concomitante hipertensos prácticamente todos los sujetos. El cociente albúmina-creatinina

urinario fue 927 mg/g y la TFG promedio fue 56. El comité de monitoreo de datos y seguridad decidió interrumpir el estudio por observar un franco beneficio en el grupo tratado con canagliflozina, al seguimiento promedio de 2.6 años.

El criterio de valoración principal combinado (diálisis, trasplante o una TFG <15, duplicación de la creatinina o muerte por causas renales o cardiovasculares) fue un 30 % menor (HR=0.70) en los tratados con la gliflozina (43 vs 61 eventos cada 1000 pacientes/años). El criterio de valoración renal aislado (sin muerte CV) fue 34% menor, y el riesgo del combinado de diálisis, trasplante o muerte renal fue 32% menor. También se hallaron beneficios en eventos CV (MACE, hospitalización por IC).

DAPA CKD

En función de los resultados descritos en el estudio CREDENCE, diversos investigadores decidieron evaluar si el beneficio de la inhibición del SGLT2 podría replicarse con otras gliflozinas, y si podría extrapolarse a sujetos sin diabetes.

Se incluyeron sujetos con TFG entre 25 y 75, con un cociente albúmina-creatinina entre 200 y 5000 mg/g, y se los aleatorizó a recibir dapagliflozina o placebo. Se logró incluir 4300 sujetos con una edad promedio de 61 años (33% mujeres), 66% diabéticos y prácticamente todos recibiendo inhibidores SRAA.

El comité de seguridad del estudio decidió suspenderlo precozmente por beneficio, logrando evaluar a los pacientes durante 2.4 años en promedio: El desenlace principal (diálisis, trasplante, TFG <50%, o muerte por causas renales o cardiovasculares) tuvo una reducción del riesgo relativo del 40%

(9.2% vs 14.5%, $P < 0.001$). El beneficio se observó en todos los subgrupos. Esta reducción del riesgo absoluto en más de 5 puntos a corto plazo, se refleja en un número necesario a tratar de 19 sujetos para reducir un evento.

Se destaca que también se redujeron significativamente TODOS los desenlaces renales y cardiovasculares: El criterio renal compuesto (sin muerte CV) se redujo 44%, la muerte CV u hospitalización por IC se redujo 30%, y la mortalidad total se redujo 31%. Estos tremendos beneficios reflejan, además del beneficio de la dapagliflozina, la gravedad de la enfermedad renal crónica.

El estudio DAPA-CKD tuvo otros resultados publicados por separado:

- *Subestudio de albuminuria:* Dapagliflozina redujo la media geométrica de UACR en un 29,3 % ($p < 0,0001$), en mayor medida en diabéticos. También se asoció con 80% de probabilidad de regresionar desde macroalbuminuria hacia la etapa de microalbuminuria, y redujo las posibilidades a la mitad de progresar de microalbuminuria a proteinuria. Estos efectos se vieron ya desde el día 14.

- *Beneficios en la nefropatía por IgA:* En esta glomerulonefritis tan prevalente, el bloqueo del sistema renina-angiotensina y los inmunosupresores no son tan efectivos para retrasar la progresión de la enfermedad. En 270 pacientes incluidos en el DAPA-CKD que tenían nefropatía por IgA confirmada por biopsia, la dapagliflozina redujo el desenlace renal compuesto en un 71%, sin hallar señales de alerta o efectos adversos específicos.

- *Beneficios en la glomeruloesclerosis focal y segmentaria:* Sólo 104 sujetos tenían como etiología dicha enfermedad y confirmada por biopsia. Las curvas de reducción

de eventos, de TFG y albuminuria fueron similares a las globales, aunque los desenlaces fueron descritos como “no estadísticamente significativos” probablemente por el bajo N.

EMPA - Kidney

Si recuerdan los puntos de cortes mínimos de los ensayos clínicos previos, verán que aquí, en el EMPA-Kidney, se fue más allá, los autores reclutaron sujetos con filtrado glomerular desde 20 en adelante, y se podía incluir a sujetos con depuración mucho más elevada (45 a 90) pero que tengan albuminuria concomitante (más de 200).

Se aleatorizó a 6600 pacientes a recibir empagliflozina o placebo y el comité de seguridad decidió interrumpir el estudio a los 2 años de seguimiento por beneficios significativos. El criterio de valoración principal compuesto fue la progresión de la enfermedad renal (definida como enfermedad renal en etapa terminal, disminución sostenida de la TFG a < 10 , disminución sostenida de la TFG ≥ 40 % desde el inicio, o muerte por causas renales) o muerte por causas cardiovasculares. Este compuesto se observó en 13.1% de los asignados a empagliflozina y 16.9% en los que recibieron placebo, reflejando una reducción de 28% del riesgo relativo de eventos.

Los beneficios se observaron en todos los subgrupos analizados. No se observó reducción de los eventos de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte por causas cardiovasculares, o muerte por cualquier causa.

Metanálisis

Diversos metaanálisis se han realizado. El más reciente (Nuffield, Lancet 2022)

incorporó los datos de los últimos grandes ensayos clínicos. En total se analizaron más de 90 mil sujetos, y se comprobó que en los pacientes con enfermedad renal crónica o insuficiencia cardíaca, los inhibidores de SGLT2 redujeron de forma segura el riesgo de progresión de la enfermedad renal en un 37% así como de insuficiencia renal aguda en un 23%, con reducciones similares en pacientes con y sin diabetes.

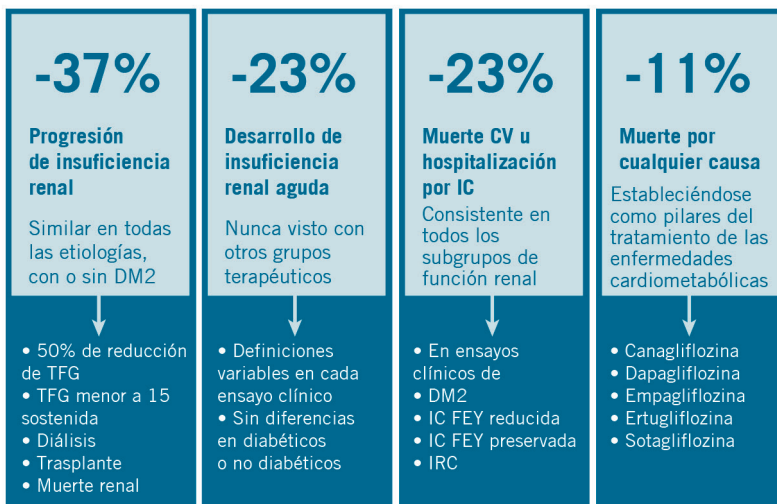
Algunos datos hallados acerca de los beneficios hallados cuando se metanalizaron sólo los ensayos clínicos de insuficiencia renal (DAPA-CKD y EMPA-Kidney) fueron: Mayor beneficio en la nefropatía por IgA con tendencia a mejoría en las otras glo-

merulopatías. Reducción del riesgo relativo de eventos de insuficiencia renal aguda de 23%. Leve incremento en amputaciones, duplicación del riesgo de acidosis (estos eventos en los ensayos clínicos de sujetos con diabetes), y triplicación del riesgo de infecciones genitales micóticas (en diabéticos pero también en no diabéticos).

Este metanálisis reunió a los 13 grandes ensayos clínicos con más de 90 000 sujetos incluidos, y se comprobó un 11% de reducción de la mortalidad total, fortaleciendo aún más la indicación de inhibidores SGLT2 en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, o diabetes (Figura 2).

Figura 2

Desenlaces observados en el metanálisis de los 13 grandes ensayos clínicos con gliflozinas (90.000 sujetos)



Datos basados en el metaanálisis Nuffield, Lancet 2022.

Bibliografía

1. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022;12(1):7-11. doi:10.1016/j.kisu.2021.11.003.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Kidney Disease in the United States, 2021. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2021.
3. Vaidya SR, Aeddula NR. Chronic Renal Failure. [Updated 2022 Oct 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/>.
4. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet*. 1999;354(9176):359-364. doi:10.1016/S0140-6736(98)10363-X.
5. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-869. doi:10.1056/NEJMoa011161.
6. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(9):691-704. doi:10.1016/S2213-8587(18)30141-4.
7. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-2306. doi:10.1056/NEJMoa1811744.
8. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-1446. doi:10.1056/NEJMoa2024816.
9. Jongs N, Greene T, Chertow GM, et al. Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(11):755-766. doi:10.1016/S2213-8587(21)00243-6.
10. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2021;100(1):215-224. doi:10.1016/j.kint.2021.03.033.
11. Wheeler DC, Jongs N, Stefansson BV, et al. Safety and efficacy of dapagliflozin in patients with focal segmental glomerulosclerosis: a prespecified analysis of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(9):1647-1656. doi:10.1093/ndt/gfab335.
12. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117-127. doi:10.1056/NEJMoa2204233.
13. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet*. 2022;400(10365):1788-1801. doi:10.1016/S0140-6736(22)02074-8.
14. Mark PB, Sattar N. Implementation, not hesitation, for SGLT2 inhibition as foundational therapy for chronic kidney disease. *Lancet*. 2022;400(10365):1745-1747. doi:10.1016/S0140-6736(22)02164-X.

Capítulo 9

Ezequiel José Zaidel

Gliflozinas en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica

Los ensayos clínicos iniciales de gliflozinas en sujetos con DM2 generaron una gran repercusión a nivel global al demostrar reducir los “eventos cardiovasculares”, cuando se analizó en detalle estos eventos, se comprobó un fuerte (y rápido) beneficio en reducción de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (posiblemente por la depleción de volumen inicial por glucosuria-natriuresis) con una reducción de aproximadamente un tercio de los eventos, observado en los ensayos en fase 3 (muy uniforme entre todas las gliflozinas) y en real world data aún más fuerte.

Por lo contrario, los desenlaces relacionados con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD, del inglés) especialmente IAM y ACV, tuvieron valores desparejos, con algunos incluso superando el odds ratio de 1 (es decir, sugiriendo un mayor riesgo de eventos, para ACV: empagliflozina, dapagliflozina y ertugliflozina; para infarto: ertugliflozina). Es más, poco tiempo después de ellos la alerta acerca de amputaciones generó aún más alarma al considerarlo la FDA como un *black box warning* para todas las gliflozinas.

Con este panorama, los primeros años de las gliflozinas quedaron signados por una disyuntiva en la comunidad médica, donde si bien se proponían en investigaciones básicas efectos sobre el endotelio, el músculo liso vascular, antioxidantes y antiinflamatorios (todo esto discutido en el capítulo de efectos pleiotrópicos), y los puntos subrogantes parecían favorables (reducción de triglicéridos, incremento de HDL-C, reducción de sd-LDLc, reducción de peso, reducción de HbA1c, reducción de uricemia, enlentecimiento de la insuficiencia renal), esto no se reflejaba en los desenlaces de ASCV en los grandes ensayos clínicos.

Más adelante, en relación a esta incertidumbre, dos hechos diferentes fueron alentadores: Al revisar con mayor información las alertas de amputaciones, y sumando datos de más ensayos clínicos, se comprobó que las gliflozinas como grupo NO aumentan el riesgo de amputaciones, y que las observadas inicialmente en los estudios con canagliflozina eran más relacionadas con infecciones que con enfermedad vascular periférica (tras lo cual FDA retiró el black box warning). Por

otro lado, cuando se presentaron los estudios de real world data grandes CVD-real 1, 2, Nordic, y los metanálisis de los mismos, se observó en millones de pacientes del mundo real que, en comparación con el inicio de otros fármacos para diabetes, el inicio de gliflozinas se asociaba con menor tasa de infartos (-23%) y de ACV (-25%).

En el estudio DECLARE, un subanálisis estratificó a los paciente en función del infarto de miocardio previo o no, demostrando que, por un lado, los pacientes con infarto previo (sobre todo en los 2 años previo al inicio del ensayo clínico) tenían una mayor tasa de MACE en el seguimiento comparados con los sujetos con DM2 sin IAM previo, y por otro lado, que los efectos beneficiosos de la dapagliflozina se observaron principalmente en los sujetos con infarto previo (reducción del 16% del MACE, 2.6% de reducción del riesgo absoluto, $p=0.048$, a expensas principalmente de reducción de IAM del 22%, 2.5% de reducción del riesgo absoluto, $p=0.019$).

Otro estudio unicéntrico, pero en este caso hecho en China y con, a mi parecer, ciertas críticas a la metodología (mal escrito, gráficos erróneos), analizó a pacientes con DM2 que en la internación por infarto iniciaban DAPA o no (y ninguna otra gliflozina), sugiriendo beneficios en los iniciadores de gliflozinas.

Un estudio precoz, diseñado por médicos de un centro (EMMY trial), evaluó a la EMPA tras un infarto reciente, demostrando mejoría en el BNP, en parámetros ecocardiográficos, y sin hallar incremento de eventos coronarios (igualmente un bajo N).

Las empresas patrocinadoras de gliflozinas entonces, se han embarcado en el estudio de estos fármacos en contexto de ASCVD: Los estudios DAPA-MI y EMPACT-MI, si bien tienen como objetivo principal

determinar si DAPA y EMPA tienen efectos en la prevención de IC en sujetos con nueva disfunción ventricular tras un infarto, comparten la característica de iniciar la gliflozina precozmente tras un infarto de miocardio y, obviamente, analizan entre otras variables la tasa de eventos coronarios recurrentes.

Estudio EMPACT-MI

Es un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que tiene como objetivo evaluar la seguridad y eficacia de empagliflozina 10 mg vs placebo en pacientes con elevado riesgo de desarrollar IC después de un IAM. El N estimado es de 5000 pacientes, y se requiere que sean sujetos que presentan IAM y nueva disfunción ventricular (FEV <45%) o nuevos signos/síntomas de IC, con un factor de riesgo adicional para IC. Es un estudio simple, con seguimiento remoto, y asignación de criterios de valoración por parte del investigador. El estudio continuará hasta que se alcancen 532 eventos del criterio de valoración principal.

Los pacientes no son elegibles para participar en el estudio si tienen antecedentes de IC crónica o disfunción sistólica previa al IAM, evidencia actual de shock cardiogénico, tasa de filtración glomerular estimada <20 por CKD-EPI, o si están en diálisis. Además, los pacientes que estén recibiendo actualmente o tengan planes de iniciar tratamiento con inhibidores de SGLT2 tampoco son elegibles para participar.

El criterio de valoración principal es el compuesto del tiempo hasta la primera hospitalización por IC o mortalidad por cualquier causa. Los criterios secundarios son las hospitalizaciones no electivas por causas cardiovasculares o mortalidad por cualquier causa, hospitalizaciones no electivas por cualquier causa o mortalidad por cualquier causa, y hospitalizaciones por infarto de

miocardio (MI) o mortalidad por cualquier causa. Otros puntos finales secundarios incluyen el tiempo hasta la mortalidad cardiovascular.

Se evaluarán eventos adversos graves, eventos adversos que llevan a la interrupción de la medicación del ensayo durante al menos 7 días consecutivos, y eventos adversos de interés especial (AESI), como lesión renal aguda, cetoacidosis, lesión hepática o eventos que llevan a la amputación de miembros inferiores. La duración del estudio no es fija sino que será hasta que aparezcan 532 eventos, y con ello tiene un poder del 85% para mostrar una reducción del riesgo del 23% para el punto final primario, con un error alfa del 5%. Se estima que los resultados estarán disponibles en 2024.

Estudio DAPA-MI

Ensayo clínico basado en registros sanitarios de 2 países, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Incluye pacientes con IAM sin diabetes, en riesgo de desarrollar IC. La aleatorización se estratificará por edad, FEY, y función renal.

Este estudio evaluará el efecto de dapagliflozina 10 mg (5 mg si hay disfunción renal grave o depleción de volumen) versus placebo, administrado una vez al día en pacientes con infarto de miocardio, y el objetivo primario es un compuesto de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular, evaluado en un análisis de tiempo hasta el evento (event-driven). Los objetivos secundarios incluyen los componentes individuales del objetivo primario, así como otros eventos cardiovasculares, resultados de seguridad y medidas de calidad de vida.

El estudio se llevará a cabo en Suecia y en el Reino Unido, y se aleatorizarán aproximadamente 6400 pacientes. El estudio utilizará 2 registros clínicos nacionales de

alta calidad en vez de llevar a cabo un registro prospectivo de datos de cada paciente. El estudio está programado para comenzar en el tercer o cuarto trimestre de 2020 y se espera que finalice en el primer o segundo trimestre de 2023, con duración anticipada de aproximadamente 30 meses.

Potenciales mecanismos de las gliflozinas para reducir el riesgo de IAM

En la revisión de Jacob Udell en JACC, se proponen diversos mecanismos: Los mecanismos potenciales no se centrarían directamente en la inhibición de la trombosis coronaria, sino más bien en la atenuación de la activación neurohormonal, la necrosis de los cardiomiocitos y la injuria por reperfusión. La inhibición de SGLT2 mejora la función endotelial y la vasodilatación, el metabolismo energético miocárdico y preserva la contractilidad, y en paralelo reduce el estrés oxidativo, con lo que se logra mejorar el flujo coronario y des-precargar al ventrículo izquierdo. Todos los mecanismos mencionados podrían prevenir la hipertrofia, las arritmias, la fibrosis y la aparición de IC clínica.

En pacientes con DM2 y cardiopatía isquémica, así como en pacientes con IC, se demostró previamente remodelado inverso con reducción del índice de masa ventricular izquierda. La inhibición de SGLT2 podría a su vez proporcionar otros beneficios cardiometabólicos en una población de alto riesgo después de un IAM, incluyendo reducciones en la poscarga y precarga, control glucémico y pérdida de peso a través de la natriuresis y glucosuria.

Además, los efectos cardio-renales directos e indirectos, como la reducción de la presión intraglomerular, la estabilización de la función renal, el aumento rápido de la excreción de sodio sin aumento compensatorio

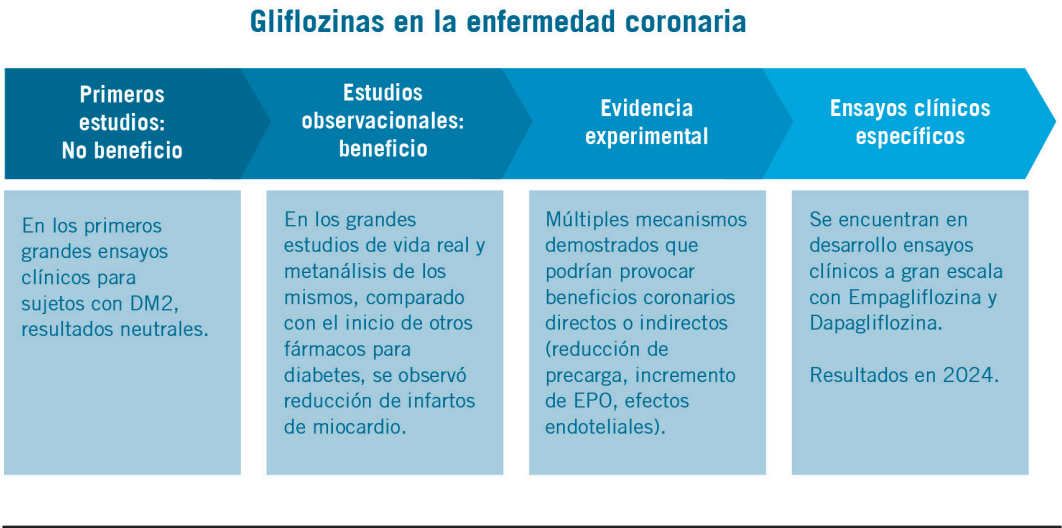
en la activación del sistema nervioso simpático, y el aumento de la producción renal de eritropoyetina, pueden mejorar aún más el manejo del volumen plasmático y la oferta de oxígeno al miocardio.

Interpretación

Existen datos mecanísticos y observacionales acerca de un potencial beneficio de

las gliflozinas en pacientes con infarto de miocardio, y en forma extrapolada a otras formas de ASCVD, sin embargo dichos mecanismos aún deben ser comprobados en grandes ensayos clínicos aleatorizados especialmente dedicados a esos desenlaces, que se están desarrollando en la actualidad.

Figura 1



Bibliografía sugerida

1. Li CX, Liang S, Gao L, Liu H. Cardiovascular outcomes associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: A real-world systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2021 Feb 19;16(2):e0244689. doi: 10.1371/journal.pone.0244689. PMID: 33606705; PMCID: PMC7895346.
2. Qiu M, Ding L, Zhou H. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A meta-analysis with trial sequential analysis. Medicine (Baltimore). 2021 Mar 12;100(10):e25121. doi: 10.1097/MD.00000000000025121. PMID: 33725910; PMCID: PMC7969215.
3. Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. Circulation. 2019;139(22):2516-2527. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039996.
4. Zhu Y, Zhang JL, Yan XJ, Sun L, Ji Y, Wang FF. Effect of dapagliflozin on the prognosis of patients with acute

- myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):186. Published 2022 Sep 16. doi:10.1186/s12933-022-01627-0.
5. "A Study to Test Whether Empagliflozin Can Lower the Risk of Heart Failure and Death in People Who Had a Myocardial Infarction (EMPACT-MI). ClinicalTrials.gov". <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04509674>. Accessed April 26, 2022.
6. Harrington J, Udell JA, Jones WS, et al. Empagliflozin in patients post myocardial infarction rationale and design of the EMPACT-MI trial. *Am Heart J.* 2022;253:86-98. doi:10.1016/j.ahj.2022.05.010.
7. Tripolt N.J., Kolesnik E., Pferschy P.N., et al. "Impact of EMPagliflozin on cardiac function and biomarkers of heart failure in patients with acute MYocardial infarction-The EMMY trial (NCT03087773)". *Am Heart J* 2020;221:39-47.
8. "Dapagliflozin Effects on Cardiovascular Events in Patients With an Acute Heart Attack (DAPA-MI). ClinicalTrials.gov". <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04564742>. Acceso Abril 2022.
9. Udell JA, Jones WS, Petrie MC, et al. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition for Acute Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(20):2058-2068. doi:10.1016/j.jacc.2022.03.353.
10. Lee S.Y., Lee T.W., Park G.T., et al. "Sodium/glucose co-transporter 2 inhibitor, empagliflozin, alleviated transient expression of SGLT2 after myocardial infarction". *Korean Circ J* 2021;51:251-262.
11. Liu Y., Wu M., Xu J., Xu B., Kang L. "Empagliflozin prevents from early cardiac injury post myocardial infarction in non-diabetic mice". *Eur J Pharm Sci* 2021. 105788.
12. Lim V.G., Bell R.M., Arjun S., Kolatsi-Joannou M., Long D.A., Yellon D.M. "SGLT2 inhibitor, canagliflozin, attenuates myocardial infarction in the diabetic and nondiabetic heart". *J Am Coll Cardiol Basic Transl Sci* 2019;4:15-26.
13. Santos-Gallego C.G., Requena-Ibanez J.A., San Antonio R., et al. "Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in nondiabetic heart failure by enhancing myocardial energetics". *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1931-1944.
14. Shimizu W., Kubota Y., Hoshika Y., et al. "Effects of empagliflozin versus placebo on cardiac sympathetic activity in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus: the EMBODY trial". *Cardiovasc Diabetol* 2020;19:148.
15. Batzias K., Antonopoulos A.S., Oikonomou E., et al. "Effects of newer antidiabetic drugs on endothelial function and arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis". *J Diabetes Res* 2018;2018:1232583.
16. Oshima H., Miki T., Kuno A., et al. "Empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, reduced the mortality rate after acute myocardial infarction with modification of cardiac metabolomes and antioxidants in diabetic rats". *J Pharmacol Exp Ther* 2019;368:524-534.
17. Mustroph J., Wagemann O., Lucht C.M., et al. "Empagliflozin reduces Ca/calmodulin-dependent kinase II activity in isolated ventricular cardiomyocytes". *ESC Heart Fail* 2018;5:642-648.
18. Yurista S.R., Sillje H.H.W., Oberdorf-Maass S.U., et al. "Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction". *Eur J Heart Fail* 2019;21:862-873.
19. Uthman L., Baartscheer A., Bleijlevens B., et al. "Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na(+)/H(+) exchanger, lowering of cytosolic Na(+) and vasodilation". *Diabetologia* 2018;61:722-726.
20. Uthman L., Nederlof R., Eerbeek O., et al. "Delayed ischaemic contracture onset by empagliflozin associates with NHE1 inhibition and is dependent on insulin in isolated mouse hearts". *Cardiovasc Res* 2019;115:1533-1545.
21. Hess D.A., Terenzi D.C., Trac J.Z., et al. "SGLT2 inhibition with empagliflozin increases circulating provascular progenitor cells in people with type 2 diabetes mellitus". *Cell Metab* 2019;30:609-613.
22. Li C., Zhang J., Xue M., et al. "SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart". *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:15.

Capítulo 10

Ezequiel José Zaidel

Efectos pleiotrópicos de las gliflozinas, misceláneas y consideraciones finales

En este capítulo final, se revisará el conocimiento actual de los efectos directos e indirectos relacionados con los desenlaces clínicos observados, así como las diversas hipótesis acerca de efectos mitocondriales, en el ahorro de energía, o en proteómica. Además se realizarán consideraciones fármaco-económicas y revisarán gaps en la evidencia.

Efecto en la uricemia

Se mencionó en el capítulo 2, un efecto uricosúrico directo mediado por el cotransportador tubular de glucosa y ácido úrico GLUT9, así como reducción en la síntesis por *down regulation* de la xantino-oxidasa.

Efecto en el hematocrito, hematopoyesis, y manejo del hierro

En un metanálisis de más de 37000 sujetos en 78 ensayos clínicos se observó un incremento promedio de 2.27% en el hematocrito y 0.67 g/dL de hemoglobina, así como un leve incremento en los eritrocitos. Se observó que puede estar relacionado con

un incremento en la eritropoyetina independientemente de la contracción o depleción de volumen plasmático.

Se propone que las gliflozinas incrementan la hematopoyesis por diferentes mecanismos: A nivel renal mejoran la hipoxia cortical y disminuyen la glucotoxicidad, esto alivia el estrés metabólico en los túbulos proximales y el intersticio adyacente, con lo que se recuperan los miofibroblastos (responsable de la síntesis y secreción de EPO). A nivel hepático modulan la hepcidina y otras proteínas regulatorias, lo que provoca aumento en la absorción y utilización de hierro.

Efecto en los lípidos

Se pueden describir acciones a tres niveles:

- Regulación de los lípidos: incremento de glucagón, reducción de PPAR gamma y de mTOR, incremento de PPAR alfa y de AMPK. Todo ello lleva a lipólisis y cetogénesis.
- Metabolismo: reducción en la acumulación

de lípidos, en la grasa visceral, en la hipertrofia de los adipocitos y en el peso corporal.

Niveles de lipoproteínas circulantes: incremento de HDL-C, incremento de LDL-C (pero reducción de LDL pequeña y densa, sd-LDL-C), con potencial efecto ateroprotectivo. Esto en el panel lipídico se observa, de acuerdo a lo publicado en metanálisis, en reducción de triglicéridos, incremento de HDL y LDL y valor neutral en el colesterol total. Sin embargo, no debe considerarse como un efecto negativo de acuerdo a lo mencionado previamente.

Efecto en los macrófagos (vínculo inflamación - aterosclerosis)

Se comprobó que el tejido adiposo inflamado (inflammasoma NLRP3) produce interleuquinas como IL-1beta, IL-6 y TNF alfa, y que éstas provocan una polarización de los macrófagos hacia macrófagos M1 (que acumulan lípidos y se transforman en células espumosas) y menos macrófagos M2. Los estudios de Liang Xu comprobaron que las gliflozinas revierten dicho fenómeno incrementando la beta-oxidación, lo que aumenta los macrófagos M2 y transforma al tejido adiposo en grasa parda (relacionada con termogénesis). Esto provocará consumo energético, reducción de los depósitos de grasa ectópica y finalmente reducción de peso y de la insulino-resistencia, con efectos antiinflamatorios.

Efectos en la grasa epicárdica

La acumulación de tejido adiposo epicárdico se correlaciona con incremento del riesgo cardio-metabólico así como de eventos coronarios mayores. Un metanálisis reciente de investigadores argentinos, que incluyó tres estudios con pocos pacientes pudo comprobar una reducción significativa del

volumen de la grasa epicárdica (evaluado por resonancia o tomografía) tras el inicio de tratamiento con gliflozinas.

Efectos vasculares directos e indirectos

Si bien los beneficios en la evolución de la diabetes tipo 2, la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia renal fueron ampliamente sustentados, los efectos vasculares indirectos y directos aún se encuentran en evaluación:

- En la vasculatura sistémica se describieron vasodilatación (por reducción de sodio y calcio en células del músculo liso vascular), reversión de la disfunción endotelial (por incrementar la biodisponibilidad de óxido nítrico y reducir el estrés oxidativo y la inflamación) y consecuentemente mejoría en la rigidez vascular.

- En la microvasculatura renal, hemos mencionado los efectos túbulo-glomerulares, con mayor llegada de sodio a la mácula densa lo que regula a la adenosina con reducción de la liberación de renina y además vasodilatación de la arteriola aferente (con mayor detalle en el capítulo 8), pero además describimos una reducción de la fibrosis y congestión capilar peritubular, asociados a un incremento de la expresión de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

- En la vasculatura pulmonar parecen tener efectos beneficiosos también, reduciendo las presiones pulmonares en sujetos con insuficiencia cardíaca izquierda pero con resultados ambiguos en modelos animales de hipertensión arterial pulmonar.

- Rol del intercambiador sodio-protón vascular: Los efectos de las gliflozinas a nivel vascular podrían ser en parte mediadas por un efecto off-target sobre el NHE. El NHE se expresa también en músculo liso vascular.

lar y endotelio. Como ejemplo, en un modelo experimental de corazón aislado murino, la administración de gliflozinas provocó vasodilatación, y el antagonista NHE (cariporide) revirtió el efecto. Al parecer son efectos endoteliales (modulando el calcio intracelular y la óxido nítrico sintasa)

- Presencia directa del SGLT2 en las arterias: Durante y col (2021) revisaron la evidencia pre-clínica de la expresión del SGLT2 en células endoteliales y del músculo liso vascular. Se comprobó su presencia en cultivos de células endoteliales del cordón umbilical humano, células endoteliales de aorta humana, y células endoteliales de arteria coronaria humana. En modelos murinos y porcinos también se comprobó. Los transportadores parecen funcionales, ya que los inhibidores de SGLT2 son capaces de bloquear la captación de glucosa. También se halló expresión en células de músculo liso vascular aórticas en modelos murinos y humanos. Sin embargo, las vías de señalización responsables de la inducción de SGLT2 en las células endoteliales no se han terminado de definir.

Efectos antiarrítmicos

Se observó en un metanálisis de 16 ensayos clínicos con 38000 sujetos con DM2, una reducción del riesgo de incidencia de fibrilación auricular en un 24%. Los autores del metanálisis sugieren efectos indirectos, pero potencialmente algunos efectos directos auriculares.

Con respecto a las arritmias ventriculares y muerte súbita, en general, la mayoría de los estudios de desenlaces CV, metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados, y estudios observacionales, mostraron al menos una tendencia a una reducción en los eventos de muerte súbita o arritmias ventricula-

res en pacientes tratados con gliflozinas en comparación con los tratados con placebo u otros hipoglucemiantes. La significación estadística no se alcanzó en la mayoría de los reportes, posiblemente debido a una tasa demasiado baja de estos eventos graves. Dos estudios (EMPA-ICD, ERASe) se están desarrollando para evaluar específicamente dicho desenlace.

Un análisis conjunto de DAPA-HF y DELIVER mostró que la muerte CV se atribuía en mayor medida a la muerte súbita en los sujetos con peor fracción de eyección.

El hígado en el paciente tratado con gliflozinas

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) es la presencia de una acumulación excesiva de grasa en el hígado, que puede clasificarse histológicamente como hígado graso no alcohólico (NAFL) o esteatohepatitis no alcohólica (NASH). La característica definitoria de NAFL en histología es la presencia de al menos el 5% de lípidos hepatocitarios, en ausencia de evidencia de daño hepatocelular. En NASH se agregan signos de inflamación y daño hepatocelular, con o sin fibrosis. Esto puede progresar hacia cirrosis hepática, insuficiencia hepática o el desarrollo de carcinoma hepatocelular.

Debido al creciente incremento de obesidad y síndrome metabólico, NAFLD ahora se considera la enfermedad hepática crónica más frecuente a nivel mundial, con una prevalencia estimada de 25 % en la población adulta general. Salvo algún efecto modesto de la pioglitazona y los agonistas del receptor GLP-1, pocos tratamientos han demostrado reducción de la progresión de la enfermedad.

En diferentes estudios y metanálisis, las

gliflozinas demostraron reducir significativamente las transaminasas, la gamma-GT, los marcadores de inflamación y la fibrosis medida por ecografía - fibroscan, o el porcentaje de grasa hepática medida por resonancia. Estos efectos ponen a las gliflozinas en el podio de los fármacos para el tratamiento de NAFLD en ausencia de recomendaciones formales de las guías hasta el momento.

Los mecanismos propuestos van más allá de la reducción de glucosa, del peso corporal, y de la reducción de la masa grasa total y tejido adiposo visceral. Se sugiere que hay efectos directos en hepatocitos, con reducción de la inflamación y el estrés oxidativo (ya comprobados en modelos animales). Por otro lado, la reducción del ácido úrico sería un mediador relevante en este contexto.

Estivación: Adaptaciones celulares a la pérdida continua de sustratos

La estivación es un estado fisiológico de algunos animales consistente en inactividad o enlentecimiento que se produce por un descenso en la actividad metabólica, como respuesta a las condiciones extremas de estrés como por ejemplo una disminución hídrica importante para intentar preservar el agua y la energía en los órganos vitales. En forma similar, si un humano recibe una gliflozina, presentará una pérdida energética aguda (agua, sodio, glucosa). Esto provoca que las células del músculo esquelético almacenen energía y nitrógeno para luego proveer al riñón, hígado y corazón.

- El hígado pasa a priorizar la producción de cetonas
- El corazón reduce su gasto de energía y cambia al uso de combustibles almacenados como sustratos metabólicos para mantener la circulación sanguínea y preservar el agua

(ácidos grasos de cadena corta y aminoácidos ramificados).

- Los riñones utilizan predominantemente urea para la reabsorción de agua.
- La utilización de aminoácidos pasa a priorizarse ya que puede proporcionar energía y nitrógeno a diferencia del glucógeno o las grasas.
- El uso preferencial de cuerpos cetónicos, producirá ATP en una manera más eficiente que los ácidos grasos

Este fenómeno explicaría por qué se observan beneficios cardio-renales tan grandes y en tan corto tiempo a pesar de una muy leve reducción de la presión arterial, del peso corporal, o de la hemoglobina glicosilada.

Estudios de proteómica: Dilucidando las moléculas clave del beneficio

Para comprender el mecanismo de acción de las gliflozinas, un grupo de investigadores del programa EMPEROR (Empagliflozina en IC con fracción de eyección preservada y reducida) evaluó mediante la plataforma Olink las diferencias en 1283 proteínas analizadas a las 12 semanas de tratamiento con empagliflozina vs. placebo.

De las 32 proteínas que tuvieron un cambio $\geq 10\%$ y fueron evaluadas, se identificaron nueve proteínas que demostraron el mayor efecto de tratamiento con empagliflozina: proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 1 IGFBP1, proteína 1 del receptor de transferrina TfR1, anhidrasa carbónica 2, eritropoyetina EPO, proteína-glutamina gamma-glutamyltransferasa 2 TGM2, timosina beta-10 TMSB10, creatinquinasa mitocondrial tipo u uMtCK, proteína de unión al factor de crecimiento similar a la

insulina tipo 4 IGFBP4 , y proteína unión a ácidos grasos de adipocitos tipo 4 AFABP4.

La acción biológica más común de estas proteínas parece ser la promoción del flujo autofágico en el corazón, el riñón o el endotelio. Otros efectos de las proteínas expresadas a nivel cardíaco son la reducción del estrés oxidativo, la inhibición de la inflamación y la fibrosis, así como efectos energéticos mitocondriales y reparación celular. Las proteínas a nivel renal se relacionaron con la promoción de la autofagia, la integridad y la regeneración, la supresión de la inflamación y la fibrosis, así como la modulación de la reabsorción de sodio tubular.

Impacto económico del uso masivo de gliflozinas

Es esperable, como se mencionó en el capítulo 1, que la mayoría de los adultos cumplan con indicaciones clase 1 (diabetes o insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal) para el uso de gliflozinas. Los impactos en cuanto a número necesario a tratar, el tiempo al beneficio clínico, la reducción de mortalidad y de hospitalizaciones son tan grandes, que hacen a estos fármacos una estrategia altamente costo-efectiva. Los estados y sistemas sanitarios privados, si garantizan una cobertura plena de estos fármacos se beneficiarían económicamente.

La organización mundial de la salud incluyó recientemente a las gliflozinas en el listado de medicinas esenciales para la población, instando a que los estados garanticen su provisión. Entre las recomendaciones, la OMS refiere que son costo-efectivas y que se contará a la brevedad con genéricos, lo que reducirá aún más el costo para los estados.

Potencial combinación de gliflozinas en polipíldoras-policomprimidos

Dada la posología simple (principalmente de dapagliflozina 10 mg y empagliflozina 10 mg en una toma diaria), y dada su indicación en diversas enfermedades cardiorreno-metabólicas, es posible que se asocie en policomprimidos o polipíldoras junto con otros fármacos que han reducido morbi-mortalidad:

- Estatinas (idealmente potentes y de alta dosis)
- Ezetimibe (ideal por dosis fija baja y buen perfil de seguridad)
- Aspirina (sería solamente en prevención secundaria)
- iECA o ARA2 (idealmente fármacos de una toma diaria y de alta potencia (por ejemplo ramipril, perindopril, candesartán, idealmente ARA2 por perfil de seguridad)
- Antialdosterónicos (idealmente eplerenone o finerenone por su mayor perfil de seguridad)
- Metformina (ya existen policomprimidos con la combinación, aunque la dosis elevada y el bajo beneficio adicional la excluirían del uso en otras polipíldoras)
- GLP-1 oral (semaglutide oral es el único disponible, por tener un sistema de pasaje transcelular de péptidos SNAC podría dificultar su asociación en una cápsula)

Todas estas son potenciales asociaciones que podrían traer beneficios al mejorar la adhesión e incluso desenlaces cardiovasculares mayores, tal como se comprobó en los diversos ensayos clínicos de polipíldoras y

sus metanálisis, tanto en prevención primaria como secundaria.

Consideraciones finales

Quedan aún gaps en la evidencia:

- Los efectos biológicos y modulación de los SGLT2 expresados fuera del riñón.
- Los potenciales beneficios y riesgos de la co-inhibición del SGLT1.
- La demostración en estudios prospectivos a gran escala de los beneficios hepáticos
- La incertidumbre acerca de los beneficios vasculares directos y el impacto en enfermedad coronaria, ACV, y enfermedad vascular periférica

- El manejo e implicancia clínica y económica de los efectos adversos conocidos, al usarse en forma masiva, principalmente las infecciones genitales micóticas.

- La eficacia en la prevención de insuficiencia cardiaca en sujetos sin diabetes ni enfermedad renal.

- Los potenciales riesgos y beneficios del uso en sujetos con diabetes tipo 1

- El potencial uso en polipíldoras-policomprimidos

Los efectos pleiotrópicos, *off-target*, y tan diversos, instan a que sean llamadas gliflozinas más que inhibidores SGLT2 (tal como se denomina a las estatinas estatinas en vez de inhibidores HMG-CoA).

A pesar de esos gaps, luego de revisar aspectos biológicos, fisiológicos, patológicos y farmacológicos, queda claro hasta aquí que las gliflozinas pasaron a ser primera línea del tratamiento de las enfermedades cardiorreno-metabólicas.

Figura 1

Potencial desarrollo de polipíldoras con gliflozinas



Bibliografía

1. Tian Q, Guo K, Deng J, Zhong Y, Yang L. Effects of SGLT2 inhibitors on haematocrit and haemoglobin levels and the associated cardiorenal benefits in T2DM patients: A meta-analysis. *J Cell Mol Med*. 2022;26(2):540-547. doi:10.1111/jcmm.17115.
2. Szekeres Z, Toth K, Szabados E. The Effects of SGLT2 Inhibitors on Lipid Metabolism. *Metabolites*. 2021; 11(2):87. <https://doi.org/10.3390/metabo11020087>
3. Chen MB, Wang H, Cui WY, Xu HL, Zheng QH. Effect of SGLT inhibitors on weight and lipid metabolism at 24 weeks of treatment in patients with diabetes mellitus: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Feb 12;100(6):e24593. doi: 10.1097/MD.00000000000024593. PMID: 33578559; PMCID: PMC7886459.
4. Xu L, Nagata N, Nagashimada M, et al. SGLT2 Inhibition by Empagliflozin Promotes Fat Utilization and Browning and Attenuates Inflammation and Insulin Resistance by Polarizing M2 Macrophages in Diet-induced Obese Mice. *EBioMedicine*. 2017;20:137-149. doi:10.1016/j.ebiom.2017.05.028.
5. Xu L, Ota T. Emerging roles of SGLT2 inhibitors in obesity and insulin resistance: Focus on fat browning and macrophage polarization. *Adipocyte*. 2018;7(2):121-128. doi:10.1080/21623945.2017.1413516.
6. Kim, S.R., Lee, SG., Kim, S.H. et al. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease. *Nat Commun* 11, 2127 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15983-6>.
7. Masson W, Lavallo-Cobo A, Nogueira JP. Effect of SGLT2-Inhibitors on Epicardial Adipose Tissue: A Meta-Analysis. *Cells*. 2021;10(8):2150. Published 2021 Aug 20. doi:10.3390/cells10082150.
8. Solini A, Giannini L, Seghieri M, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index, and increases natriuresis in healthy sprague-dawley rats. A cardiovascular magnetic resonance study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):6. doi: 10.1186/s12933-016-0498-x. PMID: 28086762.
9. Verma S, McMurray JJV, Cherney DZI. The Endothelium in Diabetic Nephropathy: Sweet or Sour? *Cardiovasc Res*. 2017 Mar 15;113(4):354-365. doi: 10.1093/cvr/cvx010. PMID: 28200017.
10. Zhang Y, Nakano D, Guan Y, et al. A sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor attenuates renal capillary injury and fibrosis by a vascular endothelial growth factor-dependent pathway after renal injury in mice. *Kidney Int*. 2018;94(3):524-535. doi:10.1016/j.kint.2018.05.002.
11. Nassif ME, Qintar M, Windsor SL, et al. Empagliflozin Effects on Pulmonary Artery Pressure in Patients With Heart Failure: Results From the EMBRACE-HF Trial. *Circulation*. 2021;143(17):1673-1686. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052503
12. Li H, Zhang Y, Wang S, et al. Dapagliflozin has No Protective Effect on Experimental Pulmonary Arterial Hypertension and Pulmonary Trunk Banding Rat Models. *Front Pharmacol*. 2021;12:756226. Published 2021 Nov 1. doi:10.3389/fphar.2021.756226.
13. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, Schumacher CA, Fiolet JWT, Koeman A, Jancev M, Hollmann MW, Weber NC, Coronel R, Zuurbier CJ (2018) Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na(+)/H(+) exchanger, lowering of cytosolic Na(+) and vasodilation. *Diabetologia* 61(3):722–726.
14. Surasak Wichaiyo, Nakkawee Saengklub (2022) Alterations of sodium hydrogen exchanger 1 function in response to SGLT2 inhibitors: what is the evidence? *Heart Failure Reviews* (2022) 27:1973–1990.
15. Durante W, Behnammanesh G, Peyton KJ. Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors on Vascular Cell Function and Arterial Remodeling. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8786. Published 2021 Aug 16. doi:10.3390/ijms22168786
16. Li WJ, Chen XQ, Xu LL, Li YQ, Luo BH. SGLT2 inhibitors and atrial fibrillation in type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2020 Aug 26;19(1):130. doi: 10.1186/s12933-020-01105-5. PMID: 32847602; PMCID: PMC7448518.
17. Scheen AJ. Dissecting the reduction in cardiovascular death with SGLT2 inhibitors: Potential contribution of effects on ventricular arrhythmias and sudden cardiac death? *Diabetes Epidemiology and Management*, 2022, 8:100107, <https://doi.org/10.1016/j.deman.2022.100107>.
18. Desai AS, Jhund PS, Claggett BL, et al. Effect of Dapagliflozin on Cause-Specific Mortality in Patients With Heart Failure Across the Spectrum of Ejection Fraction: A Participant-Level Pooled Analysis of DAPA-HF and DELIVER. *JAMA Cardiol*. 2022;7(12):1227–1234. doi:10.1001/jamacardio.2022.3736.
19. Fujiki S, Iijima K, Okabe M, et al. Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Empagliflozin (EMPA) and

Implantable Cardioverter-Defibrillator (EMPA-ICD) in Patients with Type 2 Diabetes (T2DM): Rationale and Design. *Diabetes Ther.* 2020;11(11):2739-2755. doi:10.1007/s13300-020-00924-9.

20. von Lewinski D, Tripolt NJ, Sourij H, et al. Ertugliflozin to reduce arrhythmic burden in ICD/CRT patients (ERASe-trial) - A phase III study. *Am Heart J.* 2022;246:152-160. doi:10.1016/j.ahj.2022.01.008.

21. Durante W, Behnammanesh G, Peyton KJ. Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors on Vascular Cell Function and Arterial Remodeling. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8786. Published 2021 Aug 16. doi:10.3390/ijms22168786.

22. Shao SC, Kuo LT, Chien RN, Hung MJ, Lai EC. SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes with non-alcoholic fatty liver diseases: an umbrella review of systematic reviews. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(2):e001956. doi:10.1136/bmjdr-2020-001956.

23. Mirarchi L, Amodeo S, Citarrella R, Licata A, Soresi M, Giannitrapani L. SGLT2 Inhibitors as the Most Promising Influencers on the Outcome of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022; 23(7):3668. <https://doi.org/10.3390/ijms23073668>.

24. Scheen AJ. Beneficial effects of SGLT2 inhibitors on fatty liver in type 2 diabetes: A common comorbidity associated with severe complications. *Diabetes Metab.* 2019;45(3):213-223. doi:10.1016/j.diabet.2019.01.008.

25. Marton A, Kaneko T, Kovalik JP, et al. Organ protection by SGLT2 inhibitors: role of metabolic energy and water conservation. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(1):65-77. doi:10.1038/s41581-020-00350-x.

26. Zannad F, Ferreira JP, Butler J, et al. Effect of empagliflozin on circulating proteomics in heart failure: mechanistic insights into the EMPEROR programme. *Eur Heart J.* 2022;43(48):4991-5002. doi:10.1093/eurheartj/ehac495.

