



REVISIÓN

¿Son los inhibidores del receptor SGLT2 fármacos antidiabéticos o cardiovasculares?

Ariana P. Vargas Delgado, Juan Antonio Requena Ibañez*, Carlos G. Santos-Gallego y Juan Jose Badimon

Atherothrombosis Research Unit, Mount Sinai Heart, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, EE. UU.

Disponible en Internet el 21 de octubre de 2020

PALABRAS CLAVE

Riesgo cardiovascular;
 Diabetes;
 Insuficiencia cardiaca

Resumen Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) fueron inicialmente desarrollados para el tratamiento de la diabetes por su actividad hipoglucemiante. Sin embargo, a la luz de los estudios clínicos más recientes, están revolucionando el abordaje de la enfermedad cardiovascular (cV) en el paciente diabético.

En el año 2015, el ensayo clínico EMPA-REG OUTCOME nos demuestra por primera vez que la empagliflozina –un fármaco considerado «antidiabético»– reduce la mortalidad CV y por cualquier causa, además de eventos CV mayores, hospitalización por IC y progresión de enfermedad renal. Posteriormente, otros estudios clínicos con agentes del mismo grupo farmacológico, CANVAS, con canagliflozina y DECLARE-TIMI-58 con dapagliflozina, corroboran la existencia de los beneficios CV asociados a la inhibición del receptor SGLT2.

Los beneficios observados los sitúan más allá de simples agentes hipoglucemiantes, con un demostrado efecto cardionefroprotector en la enfermedad aterosclerótica, insuficiencia cardiaca, mortalidad total, mortalidad cardiovascular y progresión de insuficiencia renal. Actualmente ya son una realidad en pacientes diabéticos de alto y muy alto riesgo cardiovascular, mientras su evidencia en el paciente no diabético es cada vez mayor. Asistimos, por tanto, a un cambio de paradigma y posiblemente al nacimiento de una nueva especialidad, la cardio-endocrinología, con la implicación de nuevos tratamientos que deben ser considerados más que sólo fármacos antidiabéticos.

© 2020 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Cardiovascular risk;
 Diabetes;
 Heart failure

Are the antidiabetic SGLT2 inhibitors a cardiovascular treatment?

Abstract The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i) were first conceived to treat type 2 diabetes due to their hypoglycaemic effect. However, due to an increasing number of studies, SGLT2i are changing the way we treat, and understand, diabetes, and cardiovascular risk, in general.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juan.antonio.requena.ib@gmail.com (J.A. Requena Ibañez).

The EMPA-REG OUTCOME clinical trial, in 2015, showed for the first time that empagliflozine - a glucose lowering agent - lowers the risk of death from cardiovascular causes and death from any cause. Also, this SGLT2i lowered hospital admission for heart failure and delayed renal function worsening. From then on, other clinical trials with SGLT2i such as CANVAS (canagliflozin) and DECLARE-TIMI-58 (dapagliflozin) confirmed these positive effects.

With a proven and non-related glucose-lowering effect on heart failure, overall death, cardiovascular death, and renal function, SGLT2i stands out among the rest of anti-diabetic drugs. Since its role in treating patients with heart failure and type 2 diabetes has been undoubtedly established, new studies are paving the way for non-diabetic patients as well. A potential paradigm shift is being witnessed and, probably, the dawn of a new field, cardio-endocrinology, which involves new and far-reaching pharmacological agents.

© 2020 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) fueron inicialmente desarrollados para el tratamiento de la diabetes por su actividad hipoglucemiante. Sin embargo, a la luz de los estudios clínicos más recientes, están revolucionando el abordaje de la enfermedad cardiovascular (CV) en el paciente diabético.

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) actualmente es uno de los problemas de salud más prevalentes en el mundo occidental por su elevada incidencia y repercusión sobre la enfermedad cardiovascular. Se estima que para el 2050, uno de cada tres ciudadanos americanos será diabético. En España, las cifras son bastante similares con un 20% de diabetes entre los participantes del reciente estudio IBERICAN¹. Las complicaciones cardiovasculares suponen la primera causa de muerte de los pacientes diabéticos, y por otra parte, hasta un 35% de pacientes con enfermedad CV establecida presentan además DMT2², con un riesgo de mortalidad al menos tres veces mayor que aquellos sin DMT2³. Además, en torno al 40% de los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) tienen DMT2⁴, lo que confiere significativamente más riesgo de hospitalización, muerte CV y muerte por cualquier causa.

Hasta ahora, las estrategias de reducción de morbimortalidad CV en pacientes con DM estaban centradas en un estricto control glucémico, así como en los factores de riesgo acompañantes (especialmente de la presión arterial y dislipemia). Los antidiabéticos orales clásicos y el tratamiento con insulina son capaces de controlar de una manera continua y efectiva los niveles elevados de glucosa, reduciendo de esta manera en torno a un 25% las complicaciones crónicas de la microcirculación (retinopatía, nefropatía y neuropatía). Sin embargo, no reducen de forma significativa las complicaciones crónicas de la macrocirculación (enfermedad CV e IC), tal como han demostrado los estudios ACCORD⁵, ADVANCE⁶ y VADT⁷.

En el año 2015, el ensayo clínico EMPA-REG OUTCOME nos demuestra por primera vez que la empagliflozina –un fármaco considerado «antidiabético»– reduce la mortalidad CV y por cualquier causa, además de eventos CV

mayores, hospitalización por IC y progresión de enfermedad renal⁸. Posteriormente, otros estudios clínicos con agentes del mismo grupo farmacológico, CANVAS con canagliflozina⁹ y DECLARE-TIMI-58¹⁰ con dapagliflozina, corroboran la existencia de los beneficios CV asociados a la inhibición del receptor SGLT2. Dapagliflozina demostró además recientemente un beneficio robusto en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida, independientemente de la presencia o no de diabetes¹¹. El beneficio cardiovascular asociado a distintos iSGLT2 sostiene la idea de un efecto mecanístico de clase más que un efecto propio de un fármaco en específico.

Receptores SGLT

Los receptores SGLT conforman una familia de transportadores de membrana (tabla 1) para distintos sustratos (principalmente glucosa, pero también otros azúcares, inositol o urea). Para ello, aprovechan el gradiente electroquímico de sodio (Na⁺), generado por la bomba Na⁺/K⁺ para transportar glucosa al interior de las células en contra de su propio gradiente.

El primero de estos transportadores en ser identificado y clonado fue el SGLT1, transportador de baja capacidad y alta afinidad. Su expresión tisular es bastante amplia, encontrándose en distintos órganos como pulmón, hígado, células alfa pancreáticas, músculo esquelético, corazón¹², intestino y riñón (segmento S3 del túbulo contorneado proximal). Ejerce su función principal en el intestino, desempeñando en el riñón un papel más secundario (10% de la reabsorción urinaria de glucosa).

El receptor SGLT1 es el único subtipo de esta familia de receptores que se expresa en las células cardíacas. Distintos estudios preclínicos apuntan a que desempeña un papel clave en el suministro energético, especialmente en pacientes diabéticos o en condiciones de isquemia miocárdica, donde se ha observado un aumento de su expresión. Si su sobreexpresión se trata de un mecanismo defensivo o de una consecuencia del daño cardíaco, aún está por determinar.

Tabla 1 Receptores SGLT

Características	SGLT1	SGLT2	SGLT3
Función	Transportador de glucosa	Transportador de glucosa	Putative glucose sensor
Capacidad	Baja	Alta	-
Afinidad	Alta	Baja	-
Localización principal	Intestino delgado Corazón	Riñón	Intestino delgado Músculo esquelético
Localización renal	Segmento S3 TCP	Segmentos S1 y S2 TCP	-
Reabsorción renal de glucosa	10%	90%	-
Gen codificante	SLC5a1	SLC5a2	SLC5a4

TCP: túbulo contorneado proximal.

El SGLT2, por su parte, tiene una localización casi exclusivamente renal, concretamente en el segmento S1 y S2 del túbulo contorneado proximal. Es un transportador de baja afinidad y gran capacidad y reabsorbe casi el 90% de la glucosa filtrada. Suele estar asociado a los transportadores de Na⁺ NHE3.

El efecto hipoglucemiante en diabéticos está condicionado por la eliminación del exceso de glucosa en orina, que ha sido calculada en torno a 80-100 mg al día. Su inhibición induce una glucosuria y natriuresis osmótica. Desde un punto de vista farmacológico, su efecto se podría considerar sistémico, ya que su actividad hipoglucémica depende directamente de la cantidad de glucosa en la orina. Este mecanismo de acción, además, le ofrece un perfil de seguridad alto: No guarda relación con la producción endógena de insulina y reduce el riesgo de hipoglucemia y de interacciones farmacológicas con la polifarmacia asociada con la población diabética.

Los tres iSGLT2, aprobados por la FDA, canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina, presentan a su vez cierta inhibición teórica sobre el receptor SGLT1. La mayor selectividad SGLT2:SGLT1 corresponde a empagliflozina (> 2.500), frente a canagliflozina o dapagliflozina (> 250, > 1.200, respectivamente). En cualquier caso, los niveles plasmáticos utilizados en clínica no parecen ser suficientes para alcanzar una inhibición real de SGLT1.

Dentro de este grupo de transportadores encontramos también el SGLT3, que en contraste con los anteriores, parece actuar más como un sensor bioquímico de glucosa que como un transportador propiamente dicho. En un primer momento, su expresión fue descrita en enterocitos, en el sistema nervioso entérico, neuronas hipotalámicas y riñón¹³. Sin embargo, la falta de anticuerpos específicos y de estudios *in vivo* hace difícil de confirmar su expresión tisular y función. Por último, completan la familia SGLT4, SGLT5 y SGLT6, aún en estudio, y cuya función se desconoce por el momento.

Beneficios cardiovasculares

Estudios de seguridad cardiovascular con iSGLT2.

El EMPA-REG OUTCOME (*Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*)⁸ fue el primero

de los estudios en evaluar la seguridad y efectividad de un iSGLT2 (tabla 2). Pacientes con DMT2 (n = 7.028) y enfermedad CV establecida (infarto de miocardio, enfermedad coronaria, angina inestable, accidente vascular cerebral o enfermedad arterial periférica) fueron asignados aleatoriamente a recibir empagliflozina o placebo por un período de seguimiento de tres años. El filtrado glomerular era de al menos 30 mL-min-1.73 m² empagliflozina, añadida al tratamiento antidiabético estándar, redujo el riesgo del compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal e ictus no fatal (3 *point* MACE) en un 14% (*hazard ratio* 0,86; IC 95,02%, 0,74-0,99; p = 0,04 para superioridad), a expensas principalmente de una reducción en muerte cardiovascular de un 38%. Redujo también muerte por todas las causas un 32% y hospitalización por insuficiencia cardíaca un 35%, en comparación con placebo. Curiosamente, en el grupo con empagliflozina no hubo ningún efecto sobre la incidencia de los eventos aterotrombóticos (IAM o ACV no fatal). En cuanto a los efectos adversos, se menciona un incremento de infecciones genitales (6,4 frente a 1,8%) posiblemente relacionado con la glucosuria.

El programa CANVAS (*Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*)⁹ integra los resultados de dos ensayos clínicos (CANVAS y CANVAS-R), en los que se compara canagliflozina vs. placebo en pacientes diabéticos de alto riesgo cardiovascular. Se incluyeron pacientes en prevención primaria (34,4%) sin antecedentes de ECV establecida.

Alcanzó el 3 *point* MACE, tanto para inferioridad como para superioridad, ocurriendo en 26,9 frente a 31,5 individuos del grupo placebo por 1.000 pacientes y año (*hazard ratio*, 0,86; IC 95%, 0,75 a 0,97; p<0,001 para no inferioridad; p = 0,02 para superioridad). Los objetivos individuales (IAM, AVC, y MCV) no alcanzaron la significación estadística por separado, pero mostraron una marcada tendencia favorable. También hubo beneficio en el objetivo secundario (rehospitalización por insuficiencia cardíaca, pérdida del filtrado glomerular de más del 40%, o desarrollo de insuficiencia renal terminal con necesidad de diálisis o muerte de causa renal). En cuanto a la seguridad, la frecuencia de infecciones genitales en hombres fue mayor con canagliflozina (3,5 vs. 1,1%) y de infecciones genitales micóticas en mujeres (6,9 vs. 1,8). En este estudio se observó un aumento del riesgo de amputaciones (0,6 frente a 0,3%). Aun así, no está claro si este último punto se trataría tan sólo de un efecto estadístico, puesto que no cuenta con una

Tabla 2 Principales ensayos clínicos con iSGLT2

Ensayos clínicos	iSGLT2	Tiempo de seguimiento (años)	DMT2	N.º pacientes	ECV establecida	Pacientes con FGe < 60 ml/min/1,73 m ²	Objetivo primario	Objetivos secundarios
EMPA-REG OUTCOME	Empagliflozina 10 o 25 mg	3,1	DMT2	7.020	100%	25,9%	IAM no fatal, ACV no fatal o muerte CV	Reducción de muerte CV (RRR 38%) Reducción de hospitalizaciones por IC (RRR 35%) Reducción de muerte por cualquier causa (RRR 32%)
CANVAS	Canagliflozina 100 o 300 mg	3,6	DMT2	10.142	65,6%	20,1%	IAM no fatal, ACV no fatal o muerte CV	Reducción de hospitalización por IC (RRR 35%) Reducción de muerte por cualquier causa (RRR 13%)
DECLARE-TIMI 38	Dapagliflozina 10 mg	4,2	DMT2	17.160	41%	7,4%	IAM no fatal, ACV no fatal, hospitalización por IC o muerte CV	Reducción del combinado mortalidad CV + hospitalización por IC
DAPA-HF	Dapagliflozina 10 mg	3	DMT2 y no DMT2	4.744	100% (IC)	41%	Alcanza criterio de no inferioridad Empeoramiento de IC o muerte cardiovascular	No reduce mortalidad por todas las causas Reducción del combinado mortalidad CV + hospitalización por IC (RRR 26%)
CREDESCENCE	Canagliflozina 100 mg	2,3	DMT2 y no DMT2	4.401	50,4%	60%	ERCT, duplicación del nivel de Cr o muerte de causa renal o cardiovascular (RRR 30%)	Tasa de amputaciones y fracturas (no superior con canagliflozina)
EMPATROPISM	Empagliflozina 10 mg	1/2	No DMT2	84	100% (IC)	12%	Aún no publicado	Aún no publicado

ECV: enfermedad cardiovascular; ERCT: enfermedad renal crónica terminal (diálisis, trasplante renal, o un FGe inferior a 15 ml/1,73 m² durante 30 días); FGe: filtrado glomerular estimado.

explicación mecanística clara y no fue confirmado posteriormente en el estudio CREDESCENCE ni con ningún otro iSGLT2.

El estudio DECLARE (*Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*)¹⁰ evaluó el efecto de dapagliflozina frente a placebo. Incluyó más de 17.000

pacientes con DMT2, con factores de riesgo CV (59%) y enfermedad cardiovascular establecida. Dapagliflozina no alcanzó el criterio de superioridad frente a placebo (8.8% en el grupo dapagliflozina frente a 9.4 en el grupo placebo);

HR, 0,93; IC 95%, 0,84 a 1,03; $p = 0,17$). Sí alcanza, sin embargo, el criterio de no inferioridad. Se redujo el objetivo combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca (4,9 frente al 5,8), gracias principalmente a la reducción de ingresos por insuficiencia cardíaca. No hubo diferencias significativas en la mortalidad cardiovascular. Se observó un cierto aumento, significativo pero poco frecuente, de la cetoacidosis diabética (0,3 frente al 0,1%; $p = 0,02$) y de las infecciones genitales (0,9 frente al 0,1%; $p < 0,001$).

Un reciente metaanálisis¹⁴ ha comparado los tres ensayos clínicos principales (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Y DECLARE), con un total de 34.322 pacientes diabéticos. El porcentaje de pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (no sólo FRCV) difiere entre los tres: 100% EMPA-REG (prevención secundaria), más del 60% CANVAS y 41% DECLARE. Según estas diferencias, el beneficio CV parece hacerse más evidente cuanto mayor es la carga de enfermedad, de forma que en el estudio DECLARE los resultados sólo rozan la positividad y no alcanzan el criterio de superioridad, a diferencia del EMPA-REG. El porcentaje de pacientes diagnosticados con insuficiencia cardíaca, al principio del estudio, sí era similar, oscilando entre un 10 y un 15%. De forma consistente, el punto más llamativo de los iSGLT2 en conjunto es la reducción del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (30%) y la prevención de nefropatía (45%).

Efecto a nivel metabólico

Desde un punto de vista farmacológico hay una serie de factores a destacar:

1. Los beneficios CV se obtienen sin reducción en la tasa de eventos aterotrombóticos (SCA o ACV) normalmente incrementados en los pacientes diabéticos. Paralelamente, fármacos antidiabéticos que han demostrado reducir eventos aterotrombóticos (agonistas GLP1) no tienen efecto sobre la evolución de la insuficiencia cardíaca¹⁵.
2. Las diferencias empiezan a ser significativas tras dos-tres meses de tratamiento con iSGLT2.
3. El efecto hipoglucémico adicional de los iSGLT2 en los ensayos clínicos se sitúa en torno a un 0,3% de reducción adicional en los niveles de HbA1c. Efecto también obtenido en ensayos con los inhibidores del DPP4 (iDPP4), pero sin beneficios CV asociados.
4. El efecto sobre los factores de riesgo CV como la reducción de peso corporal (1-2 kg), la presión arterial (3-5 mmHg), o perfil lipídico, no explicarían la magnitud ni la rapidez de los beneficios obtenidos, tal como se analiza en un reciente *post-hoc* analysis¹⁶.

Estas observaciones subrayan un posible mecanismo de acción, independiente de su acción hipoglucemiante, siendo el punto de partida de investigaciones presentes y futuras. En este sentido, nuestro grupo de estudio plantea la posibilidad de un mecanismo independiente en un estudio pre-clínico basado en un modelo porcino de insuficiencia cardíaca de origen isquémico¹⁷. Para extraer el componente glucémico de la ecuación, todos los cerdos fueron

no diabéticos. De forma similar al EMPA-REG OUTCOME, tras únicamente dos meses de tratamiento observamos una reducción significativa del remodelado adverso del ventrículo izquierdo, mejora en la función cardíaca y reducción del remodelado neuro-hormonal. Postulamos que el mecanismo de acción responsable de los beneficios observados era un cambio en la fuente de energía miocardio del corazón isquémico. En condiciones normales, el miocardio consume ácidos grasos y glucosa como fuente energética. En la insuficiencia cardíaca este pasa a consumir glucosa como recurso principal, lo cual requiere más moléculas de oxígeno y genera menos moléculas de ATP. Los cerdos tratados con empagliflozina utilizaban principalmente cuerpos cetónicos y aminoácidos de cadena ramificada (BBCA) como fuente de energía. Estas fuentes energéticas no solamente necesitaban menos oxígeno, sino que también generaban más moléculas energéticas de ATP (fig. 1). Por tanto, un posible *switch* metabólico desde la glucosa hacia los cuerpos cetónicos como nueva fuente energética podría explicar potencialmente una optimización de la eficiencia miocárdica inducida por los iSGLT2.

iSGLT2 en el paciente no diabético con insuficiencia cardíaca

Hasta el momento, la reducción del riesgo de hospitalización por IC observada en distintos ensayos clínicos parece independiente de la presencia de historia conocida de IC y es mayor cuanto peor es la función renal basal. En el estudio DECLARE-TIMI-58, la reducción de hospitalización por IC fue similar en pacientes con FE reducida y conservada. Ninguno de estos estudios, sin embargo, fue diseñado para evaluar eficacia en IC. La proporción de pacientes con IC, por tanto, era escasa.

El primer estudio que evalúa los efectos de un fármaco iSGLT2 en pacientes con IC es el DAPA-HF¹¹. Incluyó pacientes diabéticos y no diabéticos, todos ellos con IC sintomática y FEVI menor a 40%. Se aleatorizaron a dapagliflozina o placebo, añadido a tratamiento médico estándar. El objetivo primario fue un compuesto de muerte CV, hospitalización por IC o visita urgente que precisara tratamiento intravenoso. Dapagliflozina redujo el objetivo primario un 26% con respecto al grupo placebo (HR 0,74; IC 95%, 0,65-0,85) El análisis independiente de los componentes del objetivo primario continuó siendo significativo. El beneficio de dapagliflozina fue positivo independientemente de la presencia o no de diabetes. En pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (superior a 40%), encontramos el estudio DELIVER centrado en búsqueda de eventos cardiovasculares. Partiendo de la base de las observaciones de nuestro modelo preclínico de cerdos no diabéticos, diseñamos el estudio clínico EMPA-TROPISM¹⁸ (*Are the «Cardiac Benefits» of Empagliflozin Independent of Its Hypoglycemic Activity?; NC***T 03485222*) dentro de la red de hospitales de Mount Sinai (EE. UU.). El EMPA-TROPISM es un estudio mecanístico de doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, con el objetivo de demostrar los beneficios cardiovasculares de la administración de empagliflozina sobre la función cardíaca, actividad cardiopulmonar, así como la calidad de vida en pacientes de IC con fracción de ejecución reducida. Como característica

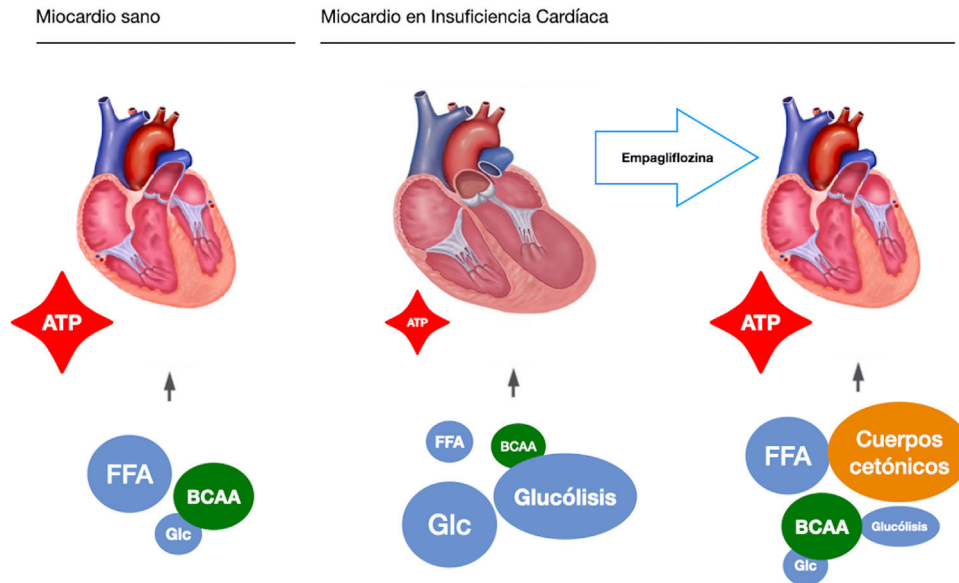


Figura 1 Empagliflozina induce un cambio de sustrato metabólico a nivel miocárdico, más eficiente desde el punto de vista energético. ATP: adenosín-trifosfato; BCAA: aminoácidos de cadena ramificada por sus siglas en inglés (*Branched-Chain Amino Acids*); FFA: ácidos grasos libres por sus siglas en inglés (*Unesterified free fatty acid*); Glc: glucosa.

principal de este estudio, todos los pacientes son no diabéticos.

Otros ensayos clínicos en curso han empezado a incluir pacientes diabéticos y no diabéticos. Uno de los principales es el programa EMPEROR-HF (EMPEROR-REDUCED para fracción de eyección reducida y EMPEROR-PRESERVED para conservada), centrado en la detección de criterios de morbilidad a largo plazo en pacientes con IC. Concretamente, en espera de ser publicados, los resultados de EMPEROR-REDUCED han sido comunicados de forma preliminar. Empagliflozina cumpliría el criterio de valoración principal de reducir el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con y sin diabetes.

Otros posibles mecanismos de acción CV

Los iSGLT2 mejoran moderadamente el control glucémico, el peso y ligeramente la tensión arterial. La reducción de HbA1c parece ser mayor cuanto peor es el control glucémico (en relación directa con la carga glucémica a filtrar), en torno a 0,79% en monoterapia y 0,61% añadidos a tratamiento antidiabético estándar¹¹. Su efecto hipoglucemiante requiere una función renal relativamente conservada (aclaramiento por encima de 30 mL/min/1,73 m³). Por contra, el efecto sobre la tensión arterial, sin aumento de la frecuencia cardíaca, se mantiene incluso en pacientes con filtrado glomerular reducido, lo que podría traducir un posible efecto inhibitorio sobre la activación del sistema nervioso simpático en la insuficiencia cardíaca. Se han reportado valores en torno a 2,46 mmHg de media para la presión sistólica y 1,46 para la diastólica¹⁹.

Un estudio prospectivo de 76 pacientes tratados con empagliflozina mostró reducciones no sólo de la tensión arterial, sino también en la presión aórtica central y en

la presión de pulso en pacientes diabéticos²⁰. Dapagliflozina mostró resultados similares en un estudio aleatorizado y controlado con placebo en DMT2²¹. La presión aórtica central está principalmente determinada por la rigidez arterial en las grandes arterias y se considera una importante variable subrogada de poscarga, ligada estrechamente con el pronóstico cardiovascular. La reducción de la rigidez aórtica alivia la poscarga cardíaca y reduce la demanda energética, lo que es beneficioso en IC.

Los iSGLT2 inhiben también los receptores NHE1, transportadores de Na⁺ e H⁺ localizados a nivel miocárdico²². Su expresión está aumentada en la insuficiencia cardíaca, incrementando los niveles intracitoplasmáticos de Na⁺ e indirectamente de Ca²⁺. Todo ello conduce finalmente a la apoptosis celular y al daño miocárdico. Su inhibición estaría relacionada, por tanto, con una mejora en el equilibrio iónico, la función mitocondrial, y consecuentemente, con el suministro energético del miocito²¹.

Resulta interesante también su prolongado efecto natriurético además de glucosúrico. Además, al reducir la absorción de glucosa en el segmento S1 del asa de Henle, generando una glucosuria osmótica, actúa también sobre los transportadores NHE3, responsables de gran parte de la reabsorción de Na⁺ a nivel tubular. Precisamente un perfil iónico diferente en comparación con otros agentes diuréticos ha sido señalado por algunos autores como responsable de una mayor afinidad por el líquido intersticial²³, lo que podría explicar en parte los beneficios CV.

Las mejoras a nivel metabólico y el aumento en la reabsorción tubular de potasio y magnesio²⁴ han sido propuestos también por algunos autores como responsables de un posible efecto antiarrítmico y de menores tasas de muerte súbita. Entre otros mecanismos de acción adicionales, se incluyen la disminución de adiposidad, del peso, aumento de la lipogénesis o la reducción específica del tejido adiposo epicárdico²⁵.

Beneficio renal

Implicación renal de los estudios de seguridad cardiovascular

Los mismos ensayos de seguridad cardiovascular con iSGLT2 (estudio CANVAS, EMPA-REG OUTCOME y DECLARE-TIMI-58) sugerían por primera vez una mejora también del pronóstico renal en DMT2.

El metaanálisis mencionado previamente¹⁴ que engloba estos tres ensayos clínicos muestra un descenso del 45% del triple *end-point* de deterioro de función renal, enfermedad renal terminal y muerte de causa renal. Curiosamente, el efecto nefroprotector y el de reducción en el ingreso por insuficiencia cardíaca mostraban una distribución inversa. El primero es mayor cuanto mejor es la función renal, con reducciones en el objetivo compuesto del 33, 44 y 56% para FG de < 60 mL/min, 60-90 mL/min y > 90 mL/min, respectivamente. La reducción en el ingreso por insuficiencia cardíaca es mayor por contra en pacientes con peor función renal: 40, 31 y 12% para FG < 60 mL/min, 60-90 mL/min y > 90 mL/min, respectivamente.

Sin embargo, estos ensayos clínicos no tenían objetivos primarios renales e incluían pocos pacientes con enfermedad renal avanzada (TFGe < 60 mL/min/1,73 m²): 26% en el estudio EMPA-REG OUTCOME, 20% en el estudio CANVAS y 9% en el estudio DECLARE-TIMI-58 (tabla 2). El primer ensayo clínico con iSGLT2 con un objetivo primario cardio-renal es el estudio CREDENCE²⁶ (*Canagliflozin and Renal Events in Diabetes With Established Nephropathy Clinical Evaluation*). En él se incluyeron pacientes con DMT2 y enfermedad renal crónica con albuminuria, asignados a recibir canagliflozina (100 mg al día) o placebo.

La TFGe era de 30-90 mL/min/1,73 m² (60% de ellos TFGe < 60), el cociente de albúmina/ creatinina en orina de 300-5.000 mg/g y el tratamiento incluía inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El objetivo primario estaba compuesto por enfermedad renal crónica en etapa terminal (diálisis, trasplante o una TFGe sostenida de < 15 mL/min/1,73 m²), la duplicación del nivel de creatinina sérica o muerte de causa renal o cardiovascular. Tuvo una media de seguimiento de 2,26 años y en el momento de su interrupción se habían reclutado 4.401 pacientes.

El riesgo relativo del objetivo primario fue un 30% más bajo en el grupo de canagliflozina, respecto al grupo placebo, con unas tasas de eventos del 43,2 y 61,2 por 1.000 pacientes-año ($p = 0,00001$). El riesgo relativo del objetivo compuesto de enfermedad renal crónica terminal, duplicación del nivel de creatinina y muerte de causa renal se redujo un 34% ($p < 0,001$) y el riesgo relativo de enfermedad renal crónica terminal se redujo un 32% ($p = 0,002$). También se objetivó un riesgo menor de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio o ictus en el grupo de la canagliflozina ($p = 0,001$), así como una reducción de la hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR 0,61; IC 95%: 0,47-0,80; $p < 0,001$). No hubo diferencias significativas en el riesgo de muerte cardiovascular o muerte por todas las causas. En términos de seguridad, no hubo una mayor tasa de eventos adversos en el grupo de la canagliflozina (exceptuando infecciones micóticas, principalmente en hombres) y un discreto aumento de cetoacidosis diabética. No se

confirmó ningún aumento en la tasa de amputaciones o fracturas con canagliflozina.

Mecanismos de acción

Al igual que ocurre en el aspecto cardiovascular, el beneficio a nivel renal parece responder no sólo a la simple optimización del control glucémico. El *feedback* tubuloglomerular, la reducción de la presión arterial, la reducción de la isquemia renal, y el efecto antiinflamatorio y antifibrótico podrían desempeñar un papel fundamental en el beneficio observado con los iSGLT2²⁷.

La diabetes, la enfermedad renal crónica, y muy posiblemente la insuficiencia cardíaca, se asocian a un estado de hiperfiltración a nivel glomerular. La reducción de la hiperfiltración y la hipertensión intraglomerular ha sido precisamente señalada como potencial mecanismo de acción. Resultado de ello, en las primeras semanas de tratamiento con iSGLT2, la TFGe disminuye en un rango de 3-5 mL/min/1,73 m² para después estabilizarse. Posteriormente además, se enlentece la progresión a estadios más avanzados o severos de enfermedad renal.

Recientemente Kidokoro et al.²⁸, por primera vez, han visualizando directamente *in vivo* los cambios hemodinámicos a nivel glomerular inducidos por un iSGLT2. En un modelo murino, demuestran cómo la empagliflozina reduce la hiperfiltración glomerular por medio de un mecanismo dependiente de adenosina, independiente de la eliminación de glucosa y mediado por una vasoconstricción de la arteriola aferente. La vasoconstricción de la arteriola eferente y la reducción de la hiperfiltración eran ya detectadas pocas horas tras la administración de empagliflozina. Al subrayar la natriuresis sobre la glucosuria como mecanismo fundamental, sugieren que su efecto podría ser igualmente beneficioso en pacientes con enfermedad renal no diabética, un contexto donde la eliminación renal de glucosa no sería tan relevante.

Conclusión

La investigación con iSGLT2 está ayudando no sólo a clarificar los mecanismos subyacentes a la insuficiencia cardíaca, la enfermedad renal y la diabetes mellitus, sino a situar este grupo farmacológico como nueva arma terapéutica dentro de la farmacopea cardiovascular.

Los beneficios observados los sitúan más allá de simples agentes hipoglucemiantes, con un demostrado efecto cardionefroprotector en la enfermedad aterosclerótica, insuficiencia cardíaca, mortalidad total, mortalidad cardiovascular y progresión de insuficiencia renal. Actualmente ya son una realidad en pacientes diabéticos de alto y muy alto riesgo cardiovascular, mientras su evidencia en el paciente no diabético es cada vez mayor.

Asistimos, por tanto, a un cambio de paradigma y posiblemente al nacimiento de una nueva especialidad, la cardio-endocrinología, con la implicación de nuevos tratamientos que deben ser considerados más que sólo fármacos antidiabéticos.

Financiación

J.A. Requena Ibañez cuenta con financiación de la Fundación Alfonso Martín Escudero (beca de investigación en universidades o centros en el extranjero 2019) para realizar investigación en la Unidad de Aterotrombosis de Mount Sinai Heart.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Cinza Sanjurjo S, Prieto Díaz MÁ, Llisterri JL, Barquilla García A, Rodríguez-Padial L, Vidal Pérez R, et al. Prevalence of obesity and cardiovascular comorbidity associated in patients included in the IBERICAN study. *Semergen*. 2019;45:311–22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2018.11.003>.
- Cordero A, Galve E, Bertomeu Martínez V, Bueno H, Fácila R, Alegría E, et al. Tendencias en factores de riesgo y tratamientos de pacientes con cardiopatía isquémica estable atendidos en consultas de cardiología entre 2006 y 2014. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:401–7.
- Kengne AP, Turnbull F, MacMahon S. The Framingham Study, diabetes mellitus and cardiovascular disease: turning back the clock. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;53:45–51.
- Dauriz M, Targher G, Laroche C, Temporelli PL, Ferrari R, Anker S, et al. Association between diabetes and 1-year adverse clinical outcomes in a multinational cohort of ambulatory patients with chronic heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Diabetes Care*. 2017;40:671–8.
- The ACCORD Study Group. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus The ACCORD Study Group. *N Engl J Med*. 2010;29.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129–39.
- ADVANCE Management Committee. Study rationale and design of ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular disease: preterax and diamicon MR controlled evaluation. *Diabetologia*. 2001;44:1118–20.
- Zinman B, Wanner C, John M, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, et al. Empagliflozin Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–28.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;21.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347–57.
- McMurray JV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martínez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995–2008.
- Banerjee SK, McGaffin KR, Pastor-Soler NM, Ahmad F. SGLT1 is a novel cardiac glucose transporter that is perturbed in disease states. *Cardiovasc Res*. 2009;84:111–8.
- Soták M, Marks J, Unwin RJ. Putative tissue location and function of the SLC5 family member SGLT3. *Exp Physiol*. 2017;102:5–13.
- Zelniker T, Wiviott S, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2018;393:31–9.
- Bethel MA, Patel RA, Merrill P, Lokhnygina Y, Buse JB, Mentz RJ, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:105–13.
- Coleman RL, Gray AM, Broedl UC, Fitchett D, George JT, Woerle HJ, et al. Can the Cardiovascular Risk Reductions Observed with Empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME Trial be Explained by Concomitant Changes Seen in Conventional Cardiovascular Risk Factor Levels? *Diabetes Obes Metab*. 2020;22:1151–6.
- Santos-Gallego C, Requena Ibañez J, San Antonio R, Ichikawa K, Watanabe S, Picatoste B, et al. Empagliflozin Ameliorates Adverse LV Remodeling in a Non-Diabetic Model of Heart Failure Mediated via a Switch in Myocardial Metabolism That Enhances Energetics. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1931–44.
- Santos-Gallego CG, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney SP, Contreras JP, Fergus I, et al. Rationale and Design of the EMPA-TROPISM Trial (ATRU-4): Are the “Cardiac Benefits” of Empagliflozin Independent of its Hypoglycemic Activity? *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019;33:87–95, doi: 10.1007/s10557-018-06850-0.
- Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, Kengne AP. Effect of sodium-glucose cotransport-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients. *J Am Heart Assoc*. 2017;6.
- Striepe K, Jumar A, Ott C, Karg MV, Schneider MP, Kanenkeril D, et al. Effects of the selective sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin on vascular function and central hemodynamics in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2017;136:1167–9.
- Ott C, Jumar A, Striepe K, Friedich S, Karg MV, Bramlage P. A randomised study of the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16:26.
- Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, Schumacher CA, Fiolet JWT, Koeman A, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na(p)/H(p) exchanger, lowering of cytosolic Na(p) and vasodilation. *Diabetologia*. 2018;61:722–6.
- Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:479–87.
- Toto RD, Goldenberg R, Chertow GM, Cain V, Stefánsson BV, Sjöström CD, et al. Correction of hypomagnesemia by dapagliflozin in patients with type 2 diabetes: a post hoc analysis of 10 randomized, placebo-controlled trials. *J Diabetes Complications*. 2019;107402.
- Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, Kishi S, Fuse K, Fujita S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17:6.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoin S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295–306.
- Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardioresenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 inhibitors. *JACC*. 2020;75.
- Kidokoro K, Cherney DZI, Bozovic A, et al., Nagasu H, Satoh M, Kanda E. Evaluation of glomerular hemodynamic function by empagliflozin in diabetic mice using in vivo imaging. *Circulation*. 2019;140:303–15.