

# **Ventajas cardiovasculares de los inhibidores del SGLT2**

**Comentario crítico**

Dr. Ezequiel Forte

---

# GLIFLOZINAS PARA EL ABORDAJE DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

***Las gliflozinas generaron cambios importantes en el abordaje de pacientes con insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica o ambas; numerosos estudios clínicos controlados y aleatorizados confirmaron los efectos favorables cardiovasculares y la protección renal asociados, de manera independiente de la presencia o ausencia de diabetes tipo 2.***

## Introducción

La reabsorción de glucosa por filtrado glomerular es un proceso activo, ligado al sodio, que requiere una proteína transportadora denominada cotransportador de sodio y glucosa (SGLT, por su sigla en inglés). Existen dos isoformas de SGLT: el SGLT1, que se expresa principalmente en el intestino delgado, con poco efecto sobre el túbulo renal, y el SGLT2, cuya función se analiza en la presente revisión. El SGLT2 se localiza casi exclusivamente en las células epiteliales de los túbulos renales proximales, y es responsable de más del 90% de la reabsorción de glucosa y del 65% de la reabsorción de sodio. Los SGLT están acoplados a la proteína accesoria MAP17, necesaria para el transporte de glucosa, y están codificados por genes de la familia *SLC5A*.

En la década de 1990 se creó en Japón el primer inhibidor del SGLT2 sintético, asociado con reducción de la glucemia en ratas con diabetes. Luego se crearon otros inhibidores del SGLT2 o gliflozinas, seguros y eficaces, que reducen los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) entre 0.5% y 1.1%. La acción de estos fármacos no depende de la insulina y, por lo tanto, no causan hipoglucemia a menos que se administren con otros agentes hipoglucemiantes. Entre 2012 y 2017, la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos y la *European Medicines Agency* (EMA) aprobaron el tratamiento con canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina y ertugliflozina para reducir la hiperglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2). El objetivo de este estudio fue revisar los efectos cardiovasculares de los inhibidores del SGLT2 (iSGLT2).

## Pacientes con diabetes y enfermedad cardiovascular aterosclerótica

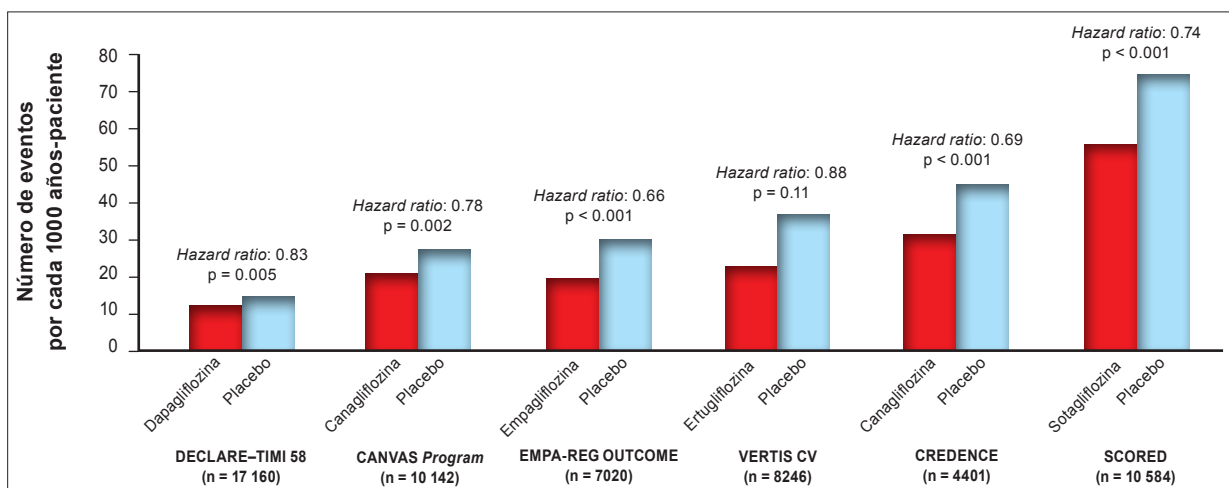
La relación entre la DBT2, la enfermedad coronaria y la enfermedad renal se conoce bien. El primer ensayo a gran escala para un iSGLT2 en pacientes con DBT2 fue el EMPA-REG OUTCOME, en el cual se compararon los efectos de la empagliflozina respecto del placebo en 7020 pacientes con enfermedad cardiovascular. Los criterios principales de valoración fueron los eventos cardíacos adversos graves (MACE, por su sigla en inglés); es decir, muerte por causas cardiovasculares, infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal o accidente cerebrovascular (ACV) no fatal. La empagliflozina resultó segura y pareció asociarse con efectos cardioprotectores. El riesgo de eventos cardiovasculares en el grupo de empagliflozina, en comparación con el placebo, se redujo significativamente (*hazard ratio* [HR] de 0.86; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.74 a 0.99). Los índices de los criterios secundarios de valoración predefinidos, incluida la mortalidad cardiovascular, el riesgo de internación por insuficiencia cardíaca (IC) y la mortalidad por cualquier causa, también disminuyeron. Los efectos beneficiosos significativos aparecieron precozmente, entre 2 y 3 semanas después del inicio de la terapia.

En el programa CANVAS, que comprende el *Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study* (CANVAS) y el CANVAS-Renal, se analizaron los efectos de la canagliflozina en 10 142 pacientes, dos tercios de ellos con antecedentes de enfermedad cardiovascular. El tratamiento se asoció con reducción significativa del riesgo de MACE (HR de 0.86; IC 95%: 0.75 a 0.97). Este beneficio se observó en diversos subgrupos de pacientes, definidos según el nivel inicial de HbA1c, la albuminuria, y la duración y la intensidad del tratamiento para la DBT2. Se comprobó una reducción significativa del riesgo de internación por IC (HR de 0.67; IC 95%: 0.52 a 0.87).

En el *Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation* (CREDENCE) se evaluaron 4401 pacientes con DBT2, enfermedad cardiovascular aterosclerótica y enfermedad renal albuminúrica. Todos los criterios de valoración cardiovasculares predefinidos se redujeron significativamente. En el *Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58* (DECLARE-TIMI 58), con 17 160 pacientes que tenían enfermedad cardiovascular aterosclerótica o riesgo de enfermedad cardiovascular, la dapagliflozina no disminuyó el riesgo de eventos adversos cardiovasculares, pero redujo la tasa de mortalidad por causas cardiovasculares y de internación por IC (HR de 0.83; IC 95%: 0.73 a 0.95). Los índices de mortalidad cardiovascular y de mortalidad por cualquier causa se redu-

ieron significativamente entre los pacientes de alto riesgo, es decir aquellos con IC y fracción de eyección (FE) reducida, y en individuos con antecedente de IAM. En el *Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes Trial* (VERTIS CV) se analizaron 8246 pacientes con DBT2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida; el tratamiento con ertugliflozina no se asoció con efectos significativos sobre la mortalidad por causas cardiovasculares. Sin embargo, se registró una reducción significativa de primeras internaciones por IC (HR de 0.70; IC 95%: 0.54 a 0.90). En un metanálisis de los cinco ensayos controlados con placebo de iSGLT2 con 46 969 pacientes con DBT2, 31 116 de ellos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, el tratamiento con iSGLT2 se asoció con reducciones significativas del riesgo de MACE, de la mortalidad por causas cardiovasculares y de la internación por IC.

A diferencia de estos iSGLT2, la sotagliflozina inhibe tanto el SGLT1 como el SGLT2. El SGLT1 actúa, en parte, retardando la absorción intestinal de glucosa. En el *Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure* (SOLOIST-WHF) se evaluaron los efectos de la sotagliflozina en 1222 pacientes con DBT2 y antecedente reciente de internación por IC descompensada. El criterio principal de valoración, un parámetro integrado por la mortalidad por causas cardiovasculares, la internación por IC y las consultas de urgencia por IC, se redujo en el grupo de sotagliflozina (HR de 0.67; IC 95%: 0.52 a 0.85). En el *Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk* (SCORED) se evaluaron 10 584 pacientes con DBT2, enfermedad renal crónica y riesgo alto de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. El criterio principal de valoración (igual que para el SOLOIST-WHF) se redujo significativamente (HR de 0.74; IC 95%: 0.63 a 0.88; Figura 1).



**Figura 1.** Mortalidad por causas cardiovasculares o internación por insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes tipo 2 reclutados en 6 ensayos de tratamiento. Los criterios de valoración se muestran en orden ascendente de frecuencia, de izquierda a derecha. Las fuentes de datos para los 6 ensayos son las siguientes: DECLARE-TIMI 58, Wiviott et al.; CANVAS Program, Young et al.; EMPA-REG OUTCOME, Zinman et al.; VERTIS CV, Cannon et al.; CREDENCE, Perkovic et al.; y SCORED, Bhatt et al.

## Pacientes con insuficiencia cardíaca

En el ensayo *Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure* (DAPA-HF) se analizaron específicamente pacientes con IC y FE del ventrículo izquierdo de menos de 40%; el 55% de los 4744 pacientes reclutados no tenían DBT2. Los sujetos asignados aleatoriamente a dapagliflozina tuvieron reducciones significativas en la mortalidad por causas cardiovasculares o de internación por IC (HR de 0.74; IC 95%: 0.65 a 0.85) y una reducción significativa, del 31%, en los índices de internación por IC. La mortalidad por cualquier causa y el agravamiento de la IC también disminuyeron. Se observaron mejoras similares en pacientes con DBT2 y en sujetos sin diabetes, lo que indica que los beneficios cardiovasculares del iSGLT2 son independientes de los efectos sobre la glucosa.

En el *Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction* (EMPEROR-Reduced) solo se reclutaron pacientes con disfunción sistólica más grave. Nuevamente, el beneficio cardíaco se observó tanto en individuos con DBT2 como en aquellos sin diabetes. Asimismo, los efectos favorables se registraron en diversos subgrupos de pacientes, definidos sobre la base de los niveles del fragmento N-terminal del péptido natriurético tipo B, la función renal y la glucemia al inicio del estudio. En un metanálisis con 8474 pacientes de los ensayos DAPA-HF y EMPEROR-Reduced, el criterio de valoración integrado por la internación por IC o la mortalidad por causas cardiovasculares se redujo significativamente y casi de manera idéntica entre los pacientes con diabetes y en aquellos sin esta.

En el estudio SOLOIST-WHF se constataron mejoras en la evolución clínica en el subgrupo de 250 pacientes con diabetes y FE preservada, que fueron asignados aleatoriamente a recibir sotagliflozina.

En el ensayo *Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction* (EMPEROR-*Preserved*) participaron 5988 pacientes con IC crónica y FE preservada (40% o más), tratados con beta-bloqueantes, inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y estatinas. En el grupo de sujetos asignados aleatoriamente a empagliflozina, el criterio principal de valoración, integrado por la mortalidad por causas cardiovasculares y la internación por IC, se redujo significativamente (HR de 0.79; IC 95%: 0.69 a 0.90). Los beneficios de la empagliflozina fueron casi idénticos en pacientes con diabetes y en aquellos sin esta. Un análisis conjunto de los ensayos *EMPEROR-Reduced* y *EMPEROR-Preserved* mostró beneficios en todo el espectro de FE (< 25% a 65%).

## Pacientes con disfunción renal

Alrededor del 40% de los pacientes con diabetes tienen nefropatía; la diabetes es la principal causa de enfermedad renal crónica. El ensayo *EMPA-REG OUTCOME* mostró una reducción significativa en la aparición o el agravamiento de la función renal (HR de 0.61; IC 95%: 0.53 a 0.70). En el ensayo *EMPEROR-Reduced*, los beneficios asociados con la empagliflozina se observaron en todo el espectro de función renal. En el programa *CANVAS*, la canagliflozina se asoció con una disminución reducida de la tasa de filtración glomerular y de la albuminuria. En el estudio *CREDENCE*, en el cual el criterio principal de valoración fue la función renal, se comprobó reducción significativa de la declinación de la función renal (HR de 0.70; IC 95%: 0.59 a 0.82) y de la albuminuria. En el ensayo *DECLARE-TIMI 58* se estudiaron pacientes con DBT2 y disfunción renal más temprana. La renoprotección proporcionada por la dapagliflozina fue similar a la observada con empagliflozina y canagliflozina en pacientes con disfunción renal más grave.

Un metanálisis de los cuatro ensayos clínicos (*EMPA-REG OUTCOME*, *CANVAS Program*, *CREDENCE* y *DECLARE-TIMI 58*), con 38 723 pacientes con DBT2, en comparación con aquellos que recibieron placebo, los tratados con iSGLT2 tuvieron una reducción significativa del riesgo de progresión a diálisis, trasplante o muerte debido a enfermedad renal (riesgo relativo [RR] de 0.67; IC 95%: 0.52 a 0.86). El efecto beneficioso se observó en los cuatro ensayos, independientemente de la función renal inicial y en una amplia gama de cocientes de albúmina y creatinina en orina; además, fue independiente del efecto glucémico. En el estudio *Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease* (*DAPA-CKD*), el criterio de valoración renal integrado se redujo (HR de 0.56; IC 95%: 0.45 a 0.68), al igual que la mortalidad por cualquier causa. Nuevamente, los efectos beneficiosos de la dapagliflozina ocurrieron en pacientes tanto con diabetes como en aquellos sin diabetes, y fueron independientes de la presencia o ausencia de enfermedad cardiovascular y de la reducción de la glucosa. El ensayo *EMPA-KIDNEY* se interrumpió de manera prematura por evidencia firme de la eficacia.

## Recomendaciones para la práctica clínica y conclusiones

En pacientes con DBT2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, múltiples factores de riesgo o enfermedad renal diabética, la *American Diabetes Association* recomienda el tratamiento con un iSGLT2, un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón, o ambos, para reducir el riesgo MACE. Las directrices de 2021 de la *European Society of Cardiology* y las guías de 2022 de la *American Heart Association* establecieron recomendaciones similares para el tratamiento de la IC.

La FDA aprobó el uso de empagliflozina para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y de internación por IC en adultos con IC, independientemente de la FE, en tanto que la dapagliflozina se recomienda en pacientes con IC recién diagnosticada y FE reducida.

En conclusión, los iSGLT2 han generado cambios importantes en el abordaje de pacientes con IC o con riesgo elevado de presentar IC, enfermedad renal crónica o ambas. Además de las propiedades glucosúricas y natriuréticas, estos agentes también reducen el riesgo de enfermedad renal terminal en pacientes con DBT2 y enfermedad renal crónica.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2024  
www.siicsalud.com

**Título:** Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease  
**Autor:** Braunwald E  
**Fuente:** New England Journal of Medicine 386(21):2024-2034, May 2022

El artículo original fue seleccionado de la base de datos SIIC *Data Bases* por la compañía patrocinante. Los datos y la información publicados pueden ser preliminares y estar sujetos a cambios; se muestran solo como aporte para la actualización sobre temas de interés para los médicos. La información tiene fines exclusivamente educativos. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a Gador S.A. de toda responsabilidad al respecto. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización de SIIC. Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), marzo 2024. Impreso en la República Argentina. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.

# iSGLT2, UNA HERRAMIENTA CLAVE EN EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES CARDIORRENOMETABÓLICAS



## Dr. Ezequiel Forte

Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC).  
Codirector del área Comunidad de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC). Exdirector del Consejo de Cardiometabolismo (SAC).  
Director médico en CENDIC, Concordia, Entre Ríos

Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (iSGLT2) han cambiado nuestra forma de abordar las enfermedades cardiometabólicas. La reducción de la mortalidad cardiovascular del 38% con empagliflozina en el estudio EMPA-REG OUTCOME<sup>1</sup> marcó un cambio de paradigma. Entender los mecanismos implicados en estos resultados nos llevó a discutir el rol central de las mitocondrias y los cotransportadores renales, así como a repasar la fosforilación oxidativa, las formas de preservación celular, la autofagia y los cuerpos cetónicos, entre otros aspectos. Solo así, comprendimos que, en gran parte, los resultados obtenidos por el uso de las gliflozinas se debían a sus efectos sobre el funcionamiento íntimo de las células y la integridad de los tejidos.<sup>2</sup>

En este artículo, el Dr. Eugene Braunwald –uno de los más prestigiosos cardiólogos del mundo–, realiza una revisión de la evidencia y de los mecanismos de acción de este grupo farmacológico. En las personas con diabetes tipo 2 (DBT2) existe consenso sobre su utilización prioritaria en los grupos de alto o muy alto riesgo cardiovascular, independientemente del uso de metformina e, incluso, como primera línea de tratamiento.<sup>3</sup> Cuando la DBT2 se asocia con insuficiencia cardíaca (IC) o enfermedad renal crónica (ERC) son de indicación con nivel de evidencia IA, y no indicarlos sería negarle a los pacientes una herramienta que ha demostrado cambiar el curso de su enfermedad (En la República Argentina, de acuerdo con la Ley de Diabetes N° 23753, actualizada mediante la resolución 2820/2022 del Ministerio de Salud de la Nación, se incorporaron la empagliflozina, la dapagliflozina y la canagliflozina al Programa Médico Obligatorio [PMO], con cobertura del 100% y sin costo para el paciente, para aquellos con DBT2 que presenten enfermedad cardiovascular o enfermedad renal).

Frente a un paciente con IC, independientemente de la fracción de eyección o de la presencia o no de DBT, los iSGLT2 se encuentran en la primera línea de tratamiento.<sup>4</sup> En el mismo sentido, en los pacientes con ERC con o sin DBT, son una herramienta fundamental para evitar la progresión de la nefropatía y mejorar el pronóstico cardiovascular.<sup>5</sup> Es fundamental evaluar el estado renal midiendo la tasa de filtrado glomerular y la albuminuria. El mensaje es sencillo: protegiendo al riñón, protegemos el corazón y viceversa. Ante el enorme peso de la evidencia, los iSGLT2 dejaron de ser simples fármacos antidiabéticos y se ubicaron en la vitrina de los medicamentos cardiorrenovasculares, porque más allá de su acción antihiper glucemiante eficaz, estos agentes tienen múltiples mecanismos de acción e impactan de manera central en el tratamiento de las alteraciones cardio-vásculo-reno-metabólicas responsables de las enfermedades más prevalentes de nuestra práctica clínica.

Además de la evidencia favorable en la DBT2, la IC y la ERC, existen nuevas indicaciones emergentes de interés, como por ejemplo: efectos protectores en el hígado graso asociado con enfermedad metabólica (MAFLD, por su sigla en inglés),<sup>6</sup> prevención de nefropatía por contraste,<sup>7</sup> cáncer de mama,<sup>8</sup> y enfermedad de Alzheimer,<sup>9</sup> entre otros campos aún en investigación.

Casi la mitad de las personas con DBT2 asistidas en un consultorio de cardiología tienen enfermedad cardiovascular, y una de cada 3 presentan ERC, IC o ambas.<sup>10</sup> Si a eso le sumamos los pacientes con enfermedad renal o falla cardíaca sin DBT, es lógico pensar que, en la actualidad, gran parte de nuestros pacientes se beneficiarán con la incorporación de una gliflozina dentro de su esquema terapéutico.

## Bibliografía

- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373:2117-2128, 2015.
- Inserra F, Forte E, Elbert A, Waisman G, Castellaro C (Coordinadores). Documento de posición sobre el efecto de los iSGLT2 sobre la presión arterial, el daño vascular, la enfermedad renal y el riesgo cardiovascular asociado. *Rev Argent Cardiol* 91 (Suplemento 6):1-18, 2023.
- Forte E, Gómez Martín C. Comentario editorial. Reducción de riesgo cardiovascular en personas con diabetes. Las guías como brújulas en el cambio de paradigma. *JACC Esp* 01(26):59-61, 2022.
- Kelsey MD, Nelson AJ, Green JB, Granger CB, Peterson ED, McGuire DK, Pagidipati NJ. Guidelines for Cardiovascular Risk Reduction in Patients with Type 2 Diabetes: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol* 79(18):1849-1857, 2022.
- Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group. 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* 400(10365):1788-1801, 2022.
- Ong Lopez AMC, Pajimna JAT. Efficacy of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on hepatic fibrosis and steatosis in non-alcoholic fatty liver disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports* 14(1):2122, 2024.
- Meregildo-Rodriguez ED, Asmat-Rubio MG, Vásquez-Tirado GA. SGLT-2 inhibitors and prevention of contrast-induced nephropathy in patients with diabetes undergoing coronary angiography and percutaneous coronary interventions: systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol* 14:1307715, 2023.
- Garczorz W, Kosowska A, Francuz T. Antidiabetic drugs in breast cancer patients. *Cancers* 16(2):299, 2024.
- Meng L, Li XY, Shen L, Ji HF. Tyoe 2 diabetes mellitus drugs for Alzheimer's disease: current evidence and therapeutic opportunities. *Trends Mol Med* 26(6):597-614, 2020.
- Forte E, Buso C, Duczynski P, Lavalle Cobo A, Harwicz P, Giorgi M, et al. Clinical characteristics and cardiometabolic control of persons with diabetes in the cardiology office in Argentina. *Rev Argent Cardiol* 88:496-502, 2020.