

ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Evidencia molecular y clínica del beneficio cardiovascular de los inhibidores SGLT2: estado del arte

Molecular and clinical evidence of the cardiovascular benefit of SGLT2 inhibitors: State of the art / Evidência molecular e clínica do benefício cardiovascular dos inibidores de SGLT2: estado da arte

Laura Salazar Gómez<sup>1</sup>, Juan Pablo Grisales Negrete<sup>1</sup>

Fecha de recibido:  
7 de diciembre de 2021.

Fecha de aprobación:  
23 de marzo de 2022.

## RESUMEN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica con alta incidencia y prevalencia. La enfermedad es un problema de salud pública que ha impulsado a la continua búsqueda de medidas tanto farmacológicas como no farmacológicas para el control. Gracias a la actual evidencia, se sabe que la DM, además de los niveles elevados de glucosa en sangre, se acompaña de otros problemas metabólicos como lo son la obesidad, alteraciones en el metabolismo de lípidos, entre otros; sumado a lo anterior, los pacientes tienen riesgo de padecer problemas cardiovasculares. El problema radica en que una gran cantidad de pacientes con riesgo cardiovascular (CV) o patología cardiovascular ya establecida, sufren de diabetes mellitus. La relación entre DM y las patologías cardiovasculares es de suma importancia, ya que cada una incrementa el riesgo de padecer la otra y empeora el pronóstico. Entre 1980 y 1990 se identificó el cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2) como blanco para el tratamiento de la DM tipo 2. A partir de este hallazgo, se crearon los inhibidores de SGLT2 (i-SGLT2), grupo novedoso de medicamentos que disminuyen los niveles de glucosa. Además, tienen múltiples efectos tanto micro como macrovasculares (empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina). Por lo cual, haremos una revisión sobre la evidencia para los iSGLT2 como tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica y su impacto positivo sobre el sistema renal, reducción de presión arterial, disminución de peso, entre otros beneficios.

**Palabras clave:** diabetes mellitus; enfermedades crónicas; factores de riesgo cardiovascular

## ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease with high incidence and prevalence. The disease is a public health problem that has prompted the continuous search for both pharmacological and non-pharmacological control measures. Thanks to current evidence, it is known that DM, in addition to high blood glucose levels, is accompanied by other metabolic problems such as obesity, alterations in lipid metabolism, among others, and patients are also at risk of suffering from cardiovascular problems. The problem is that a large number of patients with cardiovascular (CV) risk or already established cardiovascular pathology suffer from diabetes mellitus. The relationship between DM and cardiovascular pathologies is extremely important, since each one increases the risk of suffering from the other and worsens the prognosis. Between 1980 and 1990, the sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) was identified as a target for the treatment of type 2 DM. Based on this finding, SGLT2 inhibitors (i-SGLT2) were created, a novel group of medications that lower glucose levels. In addition, they have multiple effects, both micro and macrovascular (empagliflozin, canagliflozin and dapagliflozin). Therefore, we

**Forma de citar este artículo:** Salazar L, Grisales JP. Evidencia molecular y clínica del beneficio cardiovascular de los inhibidores SGLT2: estado del arte. Med UPB. 2022;41(2):145-156. DOI:10.18566/medupb.v41n2.a07

<sup>1</sup> Semillero de Investigación (SIFAM) de la Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

**Dirección de correspondencia:** Laura Salazar Gómez. Correo electrónico: lsg16@outlook.com

will review the evidence for iSGLT2 as a treatment for chronic heart failure and its positive impact on the renal system, blood pressure reduction, weight loss, among other benefits.

**Keywords:** diabetes mellitus; chronic diseases; cardiovascular risk factors

## RESUMO

O diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica com alta incidência e prevalência. A doença é um problema de saúde pública que tem motivado a busca contínua por medidas de controle farmacológico e não farmacológico. Graças às evidências atuais, sabe-se que o DM, além dos níveis elevados de glicose no sangue, é acompanhado por outros problemas metabólicos como obesidade, alterações no metabolismo lipídico, entre outros; Além do exposto, os pacientes estão em risco de problemas cardiovasculares. O problema é que um grande número de pacientes com risco cardiovascular (CV) ou patologia cardiovascular já estabelecida sofre de diabetes mellitus. A relação entre DM e patologias cardiovasculares é de extrema importância, pois cada uma aumenta o risco de sofrer uma da outra e piora o prognóstico. Entre 1980 e 1990, o co-transportador sódio-glicose 2 (SGLT2) foi identificado como alvo para o tratamento do DM tipo 2. Com base nessa descoberta, foram criados os inibidores de SGLT2 (i-SGLT2), um novo grupo de drogas que reduzem a glicose níveis. Além disso, eles têm múltiplos efeitos micro e macrovasculares (empagliflozina, canagliflozina e dapagliflozina). Portanto, revisaremos as evidências do iSGLT2 como tratamento para insuficiência cardíaca crônica e seu impacto positivo no sistema renal, redução da pressão arterial, perda de peso, entre outros benefícios.

**Palavras-chave:** diabetes mellitus; doenças crônicas; fatores de risco cardiovascular

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica con alta prevalencia e incidencia<sup>1</sup>. Se caracteriza por niveles elevados de glucosa en sangre y con el paso de los años, se ha recolectado evidencia que sustenta que la DM se acompaña de otros problemas metabólicos<sup>1,2</sup> y aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular<sup>3</sup>. Asimismo, se ha visto en la práctica clínica y se ha descrito en repetidas ocasiones que cuando un paciente debuta con problemas cardiovasculares, específicamente con falla cardíaca, y tiene DM, tiene peor pronóstico y gran riesgo de hospitalizaciones y de muerte prematura<sup>4,5</sup>.

En los pacientes con DM tipo 2 se observa una sobreexpresión al cotransportador de sodio y glucosa tipo 2SGLT2, lo que tiene que ver con el incremento de los niveles de glucosa en sangre. Debido a esto, los iniciadores del cotransportador (i-SGLT2) representan una estrategia terapéutica prometedora en el paciente diabético, ya que al inhibir los SGLT2, responsables de cerca del 90% de la reabsorción de glucosa filtrada por el glomérulo, se induce glucosuria y natriuresis, con eficaz control glucémico<sup>6,7</sup>. Es importante tener presente que los i-SGLT2 actúan independiente de la insulina y su acción es directamente proporcional a la tasa de filtración glomerular.

Gracias a que los i-SGLT2 tienen un mecanismo de acción diferente a los otros antidiabéticos orales, pueden combinarse con facilidad con distintos medicamentos para el control glucémico y de esta manera se logra un mayor porcentaje de pacientes en metas de control<sup>7</sup>. Además de los efectos que tienen este grupo de medicamentos sobre los niveles de glucosa en sangre por medio de la glucosuria, estudios recientes han revelado que los i-SGLT2 tienen efectos beneficiosos en lo micro y macrovascular<sup>6</sup> lo que aporta al control integral que se busca en el paciente diabético<sup>8</sup>.

Para conocer los beneficios cardiovasculares de este grupo de medicamentos, debemos partir de lo básico, la farmacocinética y farmacodinamia.

## TEMA CENTRAL

### Farmacodinamia

Para poder hablar del mecanismo de acción de estos medicamentos, es conveniente dividir sus efectos en dos categorías

- Efectos hipoglicemiantes
- Efectos cardiovasculares

**Tabla 1.** Farmacocinética de los i-SGLT2

	<b>Canagliflozina</b>	<b>Empagliflozina</b>	<b>Dapagliflozina</b>
Absorción	Biodisponibilidad oral del 65% No se ve afectada por los alimentos. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas 1.5 horas después de la dosis	No se ve afectada por los alimentos. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas entre 1 y 2 horas después de la dosis	Biodisponibilidad oral del 78% No se ve afectada por los alimentos. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas 2 horas después de la dosis
Distribución	Se une extensamente a proteínas (99%), en especial a la albúmina	La distribución de los glóbulos rojos fue de aproximadamente 37% y la unión a proteínas plasmáticas del 86%	La dapagliflozina se une a las proteínas en un 91% aproximadamente
Metabolismo	La O-glucuronidación es la principal vía metabólica, dada sobre todo por UGT1A9 y UGT2B4. El metabolismo (oxidativo) mediado por la CYP3A4 es mínimo (7%)	La principal vía metabólica, está dada sobre todo por glucuronidación por UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9	La principal vía metabólica, está dada sobre todo por glucuronidación por UGT1A9.
Excreción	La semivida plasmática es de $10,6 \pm 2,13$ horas y de $13,1 \pm 3,28$ horas con las dosis de 100 mg y 300 mg, respectivamente. 33% se excreta en la orina, 51.7% se excreta en las heces.	La semivida plasmática es de 12,4 horas. La excreción es 41% por las heces y 54% por la orina.	La semivida plasmática es de 12,9 horas. La excreción es del 75% en la orina y 21% en las heces.
Presentación	Comprimidos de 100 mg y 300mg	Comprimidos de 10 mg y 25mg	Comprimidos de 10 mg y 5mg

Nota: Esta tabla muestra los aspectos farmacocinéticos más importantes para tener en cuenta sobre los i-SGLT2 (Fuente: 57 y 58).

### Efectos hipoglicemiantes

Los pacientes con DM presentan una mayor reabsorción renal de glucosa, que puede contribuir a una elevación persistente de las concentraciones de glucosa en sangre. En el túbulo proximal se reabsorbe glucosa, 90% de la absorción es mediada por el SGLT2 y 10% por el SGLT1<sup>3,9</sup>. Mientras más glucosa haya en la orina, mayor reabsorción habrá mediante el SGLT2. Si se inhibe el SGLT2, disminuye la reabsorción del 90% de la glucosa, lo que lleva a excreción de 70–80 g/d de glucosa en la orina<sup>7</sup>.

Las gliflozinas son inhibidores competitivos, selectivos y reversibles, de los SGLT-2, hacen que disminuya la reabsorción de la glucosa filtrada y reducen el umbral renal para la glucosa (URG), con lo que aumenta la excreción de glucosa en orina (EUG) y reduce las concentraciones

plasmáticas de glucosa anteriormente elevadas por este mecanismo, independiente de la insulina en pacientes con DM tipo 2<sup>9</sup>. El aumento de la EUG con la inhibición del SGLT2 se traduce también en diuresis osmótica, de forma que el efecto diurético hace que descienda la presión arterial sistólica; además, el aumento de la EUG produce pérdida calórica y, por consiguiente, una reducción del peso, como se ha demostrado en estudios de pacientes con DM tipo 2<sup>7</sup>.

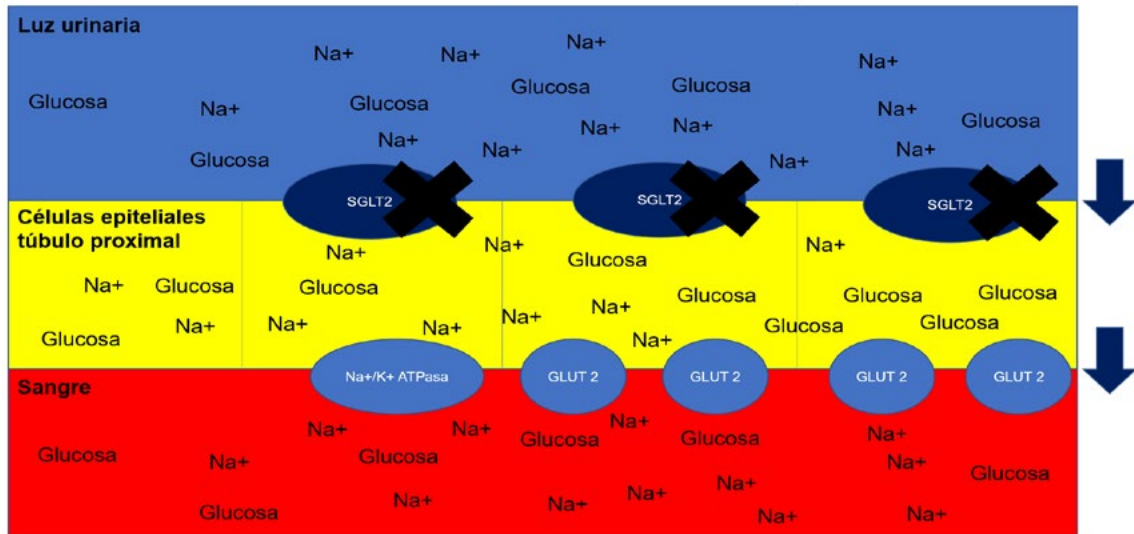
### Efecto nefroprotector

Los pacientes con insuficiencia cardíaca comúnmente debutan con disfunción renal y los dos síndromes se relacionan mucho entre sí porque en ambos los pacientes se congestionan, y debido a la insuficiencia cardíaca

pueden tener bajo gasto cardiaco que llevara a hipoperfusión renal<sup>10</sup>. Al mismo tiempo, los pacientes con falla cardiaca comúnmente utilizan múltiples fármacos y las rápidas titulaciones de medicamentos representan un riesgo para la función renal. Es de suma importancia reconocer que la presencia de patología renal encarna un riesgo cardiovascular, y se asocia a peor desenlace, mayor riesgo de hospitalización y aumento de la mortalidad

cuando la enfermedad cardiovascular ya está establecida. Los i-SGLT-2 aumentan la llegada de sodio a la macula densa<sup>7</sup> en el aparato yuxttaglomerular lo que luego causa vasoconstricción de la arteriola aferente y disminuye la presión intraglomerular. Esto conlleva a reducción de la hiperfiltración glomerular<sup>9,11</sup>. Al inicio de la enfermedad renal, las arteriolas aferentes suelen estar dilatadas y las eferentes en vasoconstricción<sup>12</sup>, generando

**Figura 1.** Mecanismo de acción de los inhibidores SGLT2. La "X simboliza el lugar de inhibición" (Fuente: 11,13,53-55).



**Figura 2.** Efectos sobre los factores de riesgo cardiovascular.



Nota: Beneficios de los inhibidores SGLT2 en condiciones clínicas que ocasionan riesgo cardiovascular. ERC: Enfermedad Renal Crónica.

**Figura 3.** Efectos renales de los inhibidores SGLT2.



Nota: TFGe: Tasa de filtración glomerular estimada.

el fenómeno de hiperfiltración glomerular o hipertensión intraglomerular<sup>13</sup>; por tal motivo, la administración de i-SGLT2 se ha venido incorporando en el manejo de la enfermedad renal. También, algunos estudios, han demostrado hipoxia renal en pacientes diabéticos debido a la demanda metabólica; los i-SGLT-2 reducen este consumo de energía<sup>13</sup>.

Otro efecto nefroprotector importante es la disminución de la expresión de sustancias inflamatorias que suele estar aumentada debido a la captación excesiva de glucosa en las células tubulares<sup>7</sup>. En un estudio publicado en el año 2018 con pacientes diabéticos a los que se les dio dapagliflozina por seis semanas, se encontró menor excreción urinaria de marcadores inflamatorios y reducción en la fracción excretada de inmunoglobulina G (IgG) y de IgG4, que son marcadores de daño glomerular<sup>13</sup>. La dapagliflozina, al mismo tiempo, reduce la albuminuria en un 43.9% (IC95% 30.3% - 54.8%)<sup>14</sup>. Por último, los i-SGLT-2 son diuréticos que disminuyen el líquido intersticial y reducen mínimamente el volumen intravascular, lo que se traduce en que no haya activación neurohormonal, relacionada con grandes pérdidas de volumen y con la remodelación cardíaca<sup>9,14</sup>.

### Reducción de la precarga ventricular izquierda y de la presión arterial

Al inhibir el SGLT2 ubicado en la porción S1 del túbulo contorneado proximal, se produce natriuresis, diuresis osmótica y glucosuria, esto, en conjunto, reduce las presiones de llenado y disminuye la presión

arterial (3 a 5 mmHg de la sistólica y 2 mmHg de la diastólica)<sup>11</sup> lo que se traduce en reducción de la rigidez arterial<sup>15</sup>.

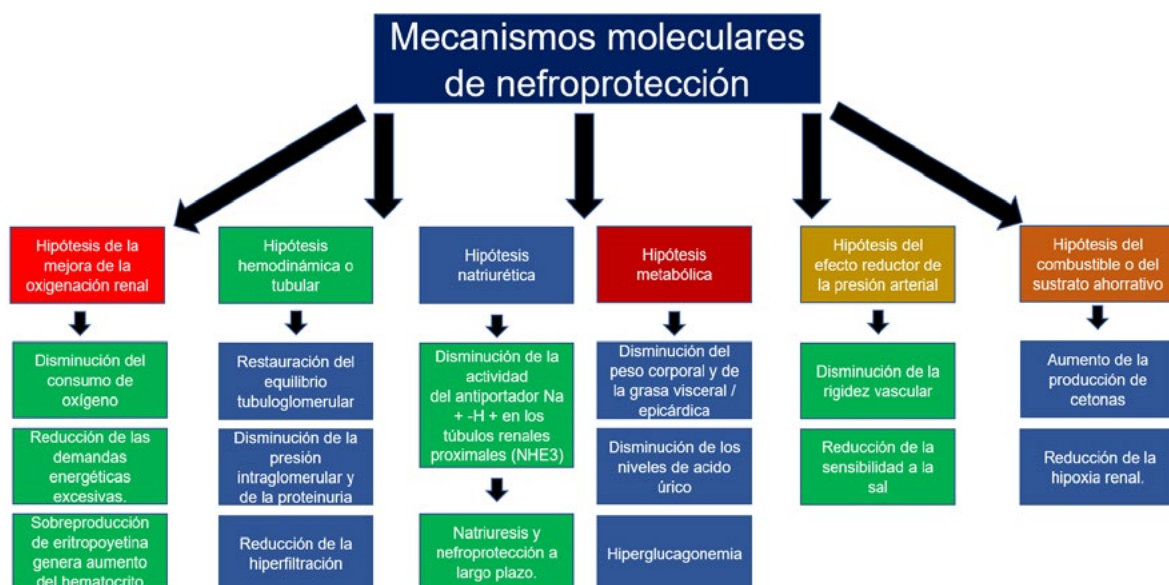
### Efecto sobre el músculo cardíaco

La empagliflozina ha demostrado disminuir las concentraciones intracelulares de sodio y calcio al inhibir el intercambiador Na/Ca<sup>16</sup>, esto resulta en un efecto protector cardíaco, además de aumentar la producción de ATP y mejorar el metabolismo celular por medio de una mayor utilización de cuerpos cetónicos por los cardiomiocitos<sup>11,17</sup>.

### Efectos cardioprotectores

El corazón sano utiliza como fuente de energía glucosa y ácidos grasos. La glucosa, al oxidarse, genera menos moléculas de ATP, es decir, menos energía, y requiere mayor oxígeno para su oxidación. Los i-SGLT2 crean un cambio en la fuente metabólica cardíaca, debido a que, al reducir los niveles de glucosa, el cardiomiocito utiliza los ácidos grasos como fuente de energía (menos requerimientos de oxígeno y mayor energía), lo que lleva a mayor lipólisis y liberación de ácidos grasos no esterificados<sup>16</sup>. Este fenómeno inducido por los i-SGLT2 disminuye grasa corporal y reduce la esteatosis, lo cual es benéfico en lo atinente a lo cardiovascular<sup>18</sup>. A esto podemos sumarle la reducción de la actividad del sistema nervioso simpático y el mayor suministro de oxígeno mediante la estimulación renal de eritropoyetina<sup>3</sup>.

Figura 4. Mecanismos moleculares de nefroprotección de los inhibidores SGLT2.





En el estudio EMPATROPISM, en el cual se administró Empagliflozina vs placebo en no diabéticos con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida, se evidenció que el grupo que recibió empagliflozina disminuyó el volumen de fin de diástole, el volumen de fin de sístole, la masa del ventrículo izquierdo, el consumo pico de oxígeno, la prueba de caminar de los seis minutos y la calidad de vida. En este estudio, se reveló que el cambio de la fuente metabólica del corazón es lo que explica la reducción del remodelamiento del ventrículo izquierdo y se asocia con el incremento de la actividad cardiopulmonar<sup>18</sup>.

## EVIDENCIA CLÍNICA ACTUAL

Hasta hace poco se tenía el único conocimiento de que los i-SGLT2 ayudan al control glicémico en pacientes con DM tipo 2 y que se caracterizan por bajo riesgo de generar hipoglicemias, pero incrementan el riesgo de infección urinaria<sup>19</sup> y en algunos casos, de cetoacidosis diabética. En los últimos años, se ha visto que al dar un i-SGLT2 se producen efectos metabólicos más complejos que su efecto glucosúrico, y son estos efectos los que han generado gran interés clínico<sup>20,21</sup>.

Actualmente, los i-SGLT2, están surgiendo como un pilar básico en el tratamiento de los pacientes con pato-

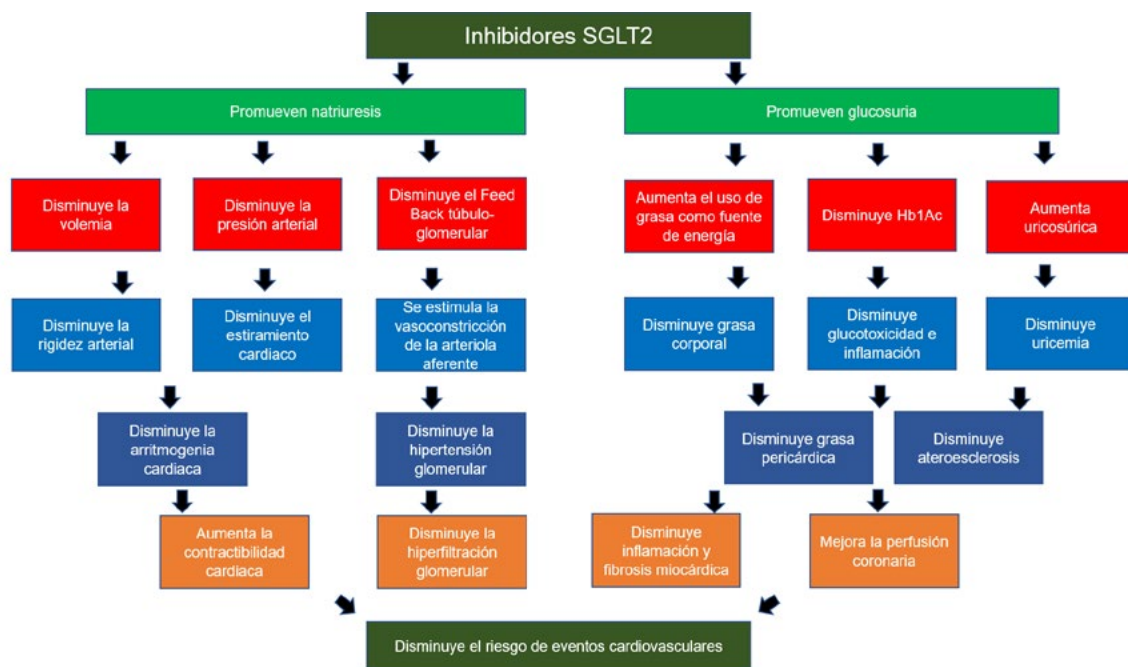
logía cardiovascular<sup>22</sup> y gracias a los estudios publicados en los últimos años, se cuenta con material para decir con certeza su eficacia para disminuir tanto la morbimortalidad, como el número de hospitalizaciones y complicaciones de la enfermedad cardiovascular.

## Evidencia del beneficio cardiovascular de empagliflozina

En el año 2015 fue publicado el EMPARED OUTCOME<sup>23</sup> que fue el primer estudio sobre los i-SGLT2. En él, se obtuvo una reducción del 14% de eventos cardiovasculares mayores, una disminución del 38% de la mortalidad cardiovascular y una reducción del 35% de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, con el uso de empagliflozina comparado con el grupo placebo en pacientes con DM tipo 2 con alto riesgo cardiovascular y hemoglobina glicada entre 7-10%<sup>3,24,25</sup>.

En el año 2020 se publicó el estudio EMPEROR-Reduced Trial<sup>26</sup>, en el que hubo reducción del riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca con fracción de eyección (FEVI) reducida en pacientes con o sin DM con el uso de empagliflozina. El evento primario (muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca) ocurrió en un total de 361 pacientes (19.4%) frente a 462 (24.7%) en el grupo

Figura 5. Mecanismos de los inhibidores SGLT2 para reducir el riesgo cardiovascular.



Nota: Hb1Ac: Hemoglobina glicada.

placebo; intervalo de confianza (IC) del 95% 0.65–0.86;  $p < 0.001$ )<sup>27</sup>. Es necesario destacar la seguridad del uso de empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardiaca con FEVI reducida con o sin DM<sup>28</sup>, ya que, durante el estudio, no hubo cetoacidosis y no existieron diferencias en el porcentaje de hipoglucemias frente a placebo. Solo las infecciones genitourinarias no complicadas fueron más frecuentes con empagliflozina<sup>29</sup>.

El último estudio sobre i-SGLT2, EMPEROR–Preserved Trial, publicado en el año 2021, por primera vez, demostró la utilidad de empagliflozina en pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección preservada. Este medicamento, redujo el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca con FEVI conservada. El EMPEROR–Preserved Trial utilizó 5988 pacientes, 2997 en el grupo de empagliflozina vs 2991 en el grupo placebo, se realizó seguimiento desde marzo del 2017 hasta abril del 2020. El evento primario (hospitalización o muerte cardiovascular) se produjo en 415 de 2997 pacientes (13,8%) en el grupo de empagliflozina y en 511 de 2991 pacientes (17,1%) en el grupo de placebo (índice de riesgo, 0,79; IC 95%, 0,69 a 0,90;  $P < 0,001$ ). El número total de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca fue menor en el grupo de empagliflozina que en el de placebo (407 con empagliflozina y 541 con placebo; razón de riesgo, 0,73; IC del 95%, 0,61 a 0,88;  $P < 0,001$ ). La tasa de disminución de la tasa de filtración glomerular fue más lenta en el grupo de empagliflozina que en el grupo de placebo (–1.25 frente a –2.62 ml por minuto por 1.73 m<sup>2</sup> por año;  $P < 0,001$ ). Las infecciones no complicadas del tracto urinario y genital y la hipotensión se notificaron con mayor frecuencia con empagliflozina<sup>30</sup>.

### Evidencia del beneficio cardiovascular de dapagliflozina

A finales del año 2019, llega el estudio DAPA–HF<sup>27,31</sup> que documentó que cuando está indicado agregar al tratamiento médico de la insuficiencia cardiaca un i-SGLT-2 (dapagliflozina) disminuye el riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, los eventos cardiovasculares y los síntomas en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida. Dapagliflozina redujo, así mismo, la mortalidad y hospitalización por insuficiencia cardiaca en pacientes con FEVI reducida, independiente de la presencia o no de DM tipo 2<sup>3,32</sup>.

En el año 2019 se publicó el estudio DECLARE–TIMI 58<sup>33</sup>, el cual arrojó resultados muy similares: los pacientes con DM tipo 2 que tenían o estaban en riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, presentan una tasa

menor de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca con del uso de dapagliflozina<sup>3,25,34</sup>.

En el año 2020 se publicó el estudio DAPA–CKD, en el cual se tenía como hipótesis que el tratamiento con dapagliflozina es superior al placebo en reducir el daño renal y patología cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica (con o sin DM tipo 2) que tienen como tratamiento de base un inhibidor enzimático de angiotensina<sup>35</sup>. Para este estudio se tuvieron en cuenta tres puntos (empeoramiento de la función renal, hospitalización o muerte de origen cardiovascular y mortalidad por cualquier causa) y la dapagliflozina tuvo la capacidad de reducir los tres. Posteriormente, en diversos estudios y en la práctica clínica, se confirmaron dichos efectos, lo cual aumentó la confiabilidad de este medicamento para enfermedad tanto renal como cardiovascular<sup>36</sup>.

### Evidencia del beneficio cardiovascular de canagliflozina

En el estudio CANVAS la intervención fue el uso de canagliflozina comparada con placebo en pacientes con DM tipo 2 con alto riesgo cardiovascular, donde el fármaco redujo los eventos cardiovasculares mayores en un 14% (HR 0.86; IC 95% 0.75 – 0.97;  $p < 0.001$  para no inferioridad;  $p = 0.02$  para superioridad). Sin embargo, es relevante mencionar que, aunque disminuyó el riesgo cardiovascular con el uso de canagliflozina, aumentó el peligro de amputación principalmente en los metatarsianos<sup>3,25,37</sup>.

En el año 2019 se realizó el estudio CREDENCE de evaluación de los efectos renales y cardiovasculares de canagliflozina en participantes con nefropatía diabética. De la misma manera que los estudios anteriores, también el grupo de que recibía canagliflozina tuvo un menor riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (índice de riesgo, 0.80; IC del 95% 0.67 a 0.95;  $p = 0.01$ ) y hospitalización por insuficiencia cardiaca (índice de riesgo, 0.61; IC 95% 0.47 a 0.80;  $p < 0.001$ ). Aunque el ensayo se detuvo de manera temprana por temas de seguridad, se logró encontrar también que el riesgo relativo de insuficiencia renal fue un 30% menor en el grupo de canagliflozina que en el grupo de placebo, con tasas de eventos de 43,2 y 61,2 por 1000 pacientes-año, respectivamente (índice de riesgo, 0.70; IC 95%, 0.59 a 0.82;  $p < 0,001$ ). El riesgo relativo de enfermedad renal en etapa terminal, una duplicación del nivel de creatinina o muerte por causas renales fue menor en un 34% (índice de riesgo, 0.66; IC 95% 0.53 a 0.81;  $p < 0,001$ ), y el riesgo relativo de enfermedad renal en etapa terminal fue menor en un 32% (índice de riesgo, 0.68; IC 95% 0.54 a 0.86;  $p = 0,002$ )<sup>25,38</sup>.

**Tabla 2.** Estudios clínicos sobre inhibidores de SGLT2, características y resultados

Estudio	Año	Diseño del estudio	Pregunta	Intervención	Número de pacientes	Seguimiento	Desenlace primario	Tasa de eventos con placebo	Tasa de eventos con fármaco	HR (95%)
EMPA-REG OUTCOME	2015	Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo	Entre los pacientes con DM2 con alto riesgo CV, ¿la empagliflozina 10 o 25 mg diarios reduce la mortalidad CV, el IM no fatal o los accidentes cerebrovasculares no fatales?	Empagliflozina 10 mg Empagliflozina 25 mg Placebo	7.020	3.1 años	Mortalidad CV, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal	12.1%	10.5%	HR 0.86 IC 0.74-0.99 Superioridad P = 0.04 No inferioridad P < 0.001
EMPEROR-Reduced Trial	2020	Ensayo multinacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado	En pacientes con HFrEF, ¿la empagliflozina reduce la mortalidad CV y la progresión de la IC en comparación con el placebo?	Empagliflozina 10 mg al día Placebo	3.730	16 meses	Compuesto: muerte cardiovascular y primera hospitalización por insuficiencia cardíaca	24.7%	19.4%	HR 0.75 IC 95% 0.65-0.86 P < 0.001
DAPA-HF	2019	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado	En personas con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida con o sin diabetes, ¿la adición del inhibidor de SGLT-2 dapagliflozina reduce las tasas de muerte cardiovascular o empeora la insuficiencia cardíaca?	Dapagliflozina 10 mg al día Placebo	4744	182 meses	Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (hospitalización o visita urgente que resulta en terapia intravenosa) o mortalidad CV	21.2%	16.3%	HR 0.74 IC 95% 0.65-0.85 P < 0.001
DAPA-CKD	2020	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado controlado con placebo	En pacientes con o sin diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica con reducción de la TFG e y microalbuminuria, ¿afecta la dapagliflozina a la progresión de la enfermedad renal crónica y muerte cardiovascular?	Dapagliflozina a 10 mg al día Placebo	4.304	2.4 años	Disminución de $\geq 50\%$ en la TFGe, nueva ESRD, mortalidad renal o mortalidad por ECV	14.5%	9.2%	HR 0.61 IC 95% 0.51-0.72 P < 0.001
DECLARE-TIMI 58	2019	Ensayo de fase 3b, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo	En pacientes con diabetes tipo 2 y con riesgo de enfermedad cardiovascular, ¿el uso de dapagliflozina reduce el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE)?	10 mg de dapagliflozina al día Placebo	17.160	4.2 años	Eventos cardiovasculares adversos mayores Muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca	9.4% 5.8%	8.8% 4.9%	IC 95% 0.84-1.03 IC 95% 0.73-0.95
CANVAS	2017	Dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo	Entre los pacientes con DM2 con alto riesgo de eventos CV, ¿la canagliflozina diaria reduce la mortalidad CV, el infarto de miocardio no mortal o los accidentes cerebrovasculares no mortales?	Canagliflozina 300 mg Canagliflozina 100 mg Placebo	10.142	188 semanas	Mortalidad CV, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal	5.8%	8.8%	HR 0.86 IC 95% 0.75 a 0.97 P < 0.001
CRENDENCE	2019	Ensayo controlado aleatorio prospectivo, doble ciego	En pacientes con DM2 y nefropatía diabética y TFG reducida, ¿la canagliflozina 100 mg / d reduce el riesgo de enfermedad renal en etapa terminal? ¿Duplicación de la creatinina sérica desde el inicio y muerte por enfermedad renal o cardiovascular?	Canagliflozina 100 mg día Placebo	4.401	2.6 años	ERC, duplicación de la creatinina sérica basal, mortalidad renal o mortalidad cardiovascular	61.2%	43.2%	HR 0.70, IC 95% 0.59-0.82 P < 0.001



## DISCUSIÓN

En pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida, la inhibición de SGLT2 con empagliflozina, dapagliflozina o canagliflozina, cuando se agrega a los tratamientos apropiados para la insuficiencia cardíaca, reduce la muerte por todas las causas y por causa cardiovascular, las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y los resultados renales adversos graves<sup>7,8,11</sup>, sin heterogeneidad entre los dos ensayos. No se observa un exceso de efectos adversos graves que obliguen a discontinuar el medicamento en ninguno de los ensayos.

En la mayoría de los ensayos clínicos de pacientes con DM tipo 2, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 se asoció con disminuciones en los eventos cardiovasculares adversos mayores, infarto de miocardio y muerte cardiovascular en comparación con los controles<sup>7,8</sup>. Estos hallazgos sugieren que la administración de inhibidores de SGLT2, especialmente como terapia complementaria, es beneficiosa para los pacientes con DM tipo 2. No se ha demostrado ninguna evidencia clara de que los tipos individuales de medicamentos de esta clase tengan efectos diferentes sobre los eventos cardiovasculares o la muerte. Es plausible que los agentes individuales dentro de esta clase de fármacos, incluidos canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina, tengan efectos funcionales similares sobre los eventos cardiovasculares porque los inhibidores de SGLT2 comparten el mismo mecanismo de acción.

El desarrollo de insuficiencia renal es una de las consecuencias más importantes de la enfermedad renal diabética. La evidencia de los ensayos clínicos muestra que los inhibidores de SGLT2 reducen el riesgo de diálisis, trasplante o muerte debido a enfermedad renal<sup>39,40</sup>. Es importante destacar que la nefroprotección se puede lograr en todos los niveles de función renal basal, con claros beneficios observados, incluso para el subgrupo con una tasa de filtración glomerular basal entre 30 y 45 ml/min por 1.73 m<sup>2</sup>, para quienes estos medicamentos no están aprobados en la mayoría de los países<sup>25,39</sup>. Además, la inclusión del ensayo CREDENCE, que exigía el uso del bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona, respaldó que los beneficios de los inhibidores de SGLT2 son acumulativos con los del bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona<sup>25,41</sup>. Estos hallazgos sugieren que la inhibición de SGLT2 debe ofrecerse de forma rutinaria a las personas con DM tipo 2 con riesgo de enfermedad renal progresiva<sup>42,43</sup>.

En varios metaanálisis se observaron efectos favorables de los inhibidores de SGLT2 sobre el azúcar en sangre en ayunas, la HbA1c<sup>44</sup>, el peso corporal y el desarrollo de lesión renal aguda. Otro metaanálisis evaluó la eficacia y seguridad a largo plazo de los inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la diabetes tipo 2, y mostró que los

i-SGLT2 redujeron significativamente la presión arterial sistólica y diastólica después de 52 y 104 semanas.

Hasta el 2021 no había evidencia que soportara el uso de i-SGLT2 en pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección preservada, lo que convierte al EMPEROR-Preserved Trial en una puerta de entrada para el uso de empagliflozina en estos pacientes y demuestra que los beneficios de este medicamento, reduciendo el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca con FEVI preservada<sup>30</sup>, compensan los efectos adversos (infecciones genitales).

A partir de lo anteriormente expuesto, no cabe duda de que los i-SGLT2 impactan positivamente en la historia natural de las comorbilidades cardiovasculares, tanto en paciente con y sin diabetes mellitus tipo 2<sup>45</sup>. Claramente, el tratamiento terapéutico de la insuficiencia cardíaca debe ser multidisciplinario, orientado según el paciente y sus comorbilidades, centrándose en la adherencia al tratamiento y educación sobre su enfermedad. Sin embargo, gracias a estudios anteriormente expuestos, podemos guiarnos correctamente en la elección de un tratamiento efectivo para el paciente y que impacte en morbimortalidad, hospitalizaciones, signos y síntomas, entre otros.

## CONCLUSIONES

Desde ya hace varios años, se conoce la eficacia de los i-SGLT2 en el manejo de diabetes mellitus 2, por su acción glucosúrica<sup>46-50</sup>. Existen datos que soportan su uso en pacientes con daño renal y, sobre todo, en pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección reducida, debido a sus beneficios vasculares para disminuir morbimortalidad, calidad de vida y hospitalizaciones<sup>51-58</sup>. Independiente de cuál sea el estudio cardiovascular sobre i-SGLT2, los beneficios son mayúsculos.

Los i-SGLT2, además de ofrecer un perfil de tolerabilidad y seguridad muy bueno<sup>46,47</sup>, están llegando a ser un pilar básico en la atención de pacientes cardiovasculares<sup>45</sup> y actualmente son considerados primordiales en el manejo de falla cardíaca con fracción de eyección reducida en pacientes con o sin DM, sumado a que ofrecen protección renal a mediano plazo. Respecto a falla cardíaca con fracción de eyección preservada, la nueva evidencia del estudio EMPEROR-Preserved Trial<sup>30</sup>, y sus beneficios con respecto al grupo placebo, permitirá aumentar la inclusión de este grupo farmacológico en el arsenal disponible y ampliará sus usos en el ámbito cardiovascular.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. Rosas J, Rosas J, Romero AR. Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la diabetes mellitus. *Revista de la ALAD*. 2015; 5(1):14-22.
2. Fuster V, Ibáñez B. Diabetes y enfermedad cardiovascular. *Revista Española de Cardiología Suplementos*, 2008; 8(3):35C-44C.
3. Wilcox T, De Block C, Schwartzbard AZ, Newman JD. Diabetic agents, from metformin to SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor agonists: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(16):1956-74.
4. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2007; 298:765-75.
5. Del Olmo-García MI, Merino-Torres JF. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Res*. 2018; 2018:4020492.
6. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5:431-7.
7. Dalama B, Mesa J. Nuevos hipoglucemiantes orales y riesgo cardiovascular. Cruzando la frontera metabólica. *Rev Esp Cardiol*. 2016; 69(11):1088-97.
8. Zou CY, Liu XK, Sang YQ, Wang B, Liang J. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Medicine*. 2019; 98(49):e18245.
9. Pérez G, González O, Cano M. Sodium-glucos cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2): From familial renal glucosuria to the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nefrología*. 2010; 30(6):618-25.
10. Boorsma EM, ter Maaten JM, Damman K. Congestion in heart failure: A contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Cardiol*. 2020; 17(10):641-655.
11. Buitrago AF, Sánchez CA. Mecanismos de acción de los inhibidores de cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 —SGLT2—: Más allá del control de la glicemia. *Rev Colomb Cardiol*. 2020;27:22-5.
12. Benzing T, Salant D. Insights into glomerular filtration and albuminuria. *N Engl J Med*. 2021; 384(15):1437-46.
13. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 75(4):422-434.
14. Dekkers CCJ, Petrykiv S, Laverman GD, Cherney DZ, Gansevoort RT, Heerspink HJL. Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20(8):1988-9.
15. Xie X, Atkins E, Lv J. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387:435-43.
16. Sharma A, Verma S. Mechanisms by which glucagon-like-peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors reduce cardiovascular risk in adults with type 2 diabetes mellitus. *Can J Diabetes*. 2020; 44(1):93-102.
17. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RCI, Fiolet JWT, Stienen GJM, Coronel R, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na<sup>+</sup> through inhibition of the cardiac Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. 2017; 60(3):568-73.
18. Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney S, et al. Randomized trial of empagliflozin in nondiabetic patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77(3):243-55.
19. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications*. 2013; 27:473-8.
20. Bonnet F, Scheen AJ. Effects of SGLT2 inhibitors on systemic and tissue lowgrade inflammation: The potential contribution to diabetes complications and cardiovascular disease. *Diabetes Metab*. 2018; 44:457-64.
21. Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D. Improvement in cardiovascular outcomes with empagliflozin is independent of glycemic control. *Circulation* 2018; 138:1904-7.
22. Lim GB. Beneficios de la farmacoterapia combinada para HFrEF. *Reseñas de la naturaleza. Cardiología*. 2020; 17(8):455.
23. 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*. 2015; 373(22):2117-28.
24. Sarafidis PA, Tsapas A. Empagliflozin. Cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 374(11):1092.
25. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2021; 6(2):148-58.
26. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020; 383(15):1413-1424.

27. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, 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.
28. Packer M, Butler J, Filippatos G. Design of a prospective patient-level pooled analysis of two parallel trials of empagliflozin in patients with established heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22:2393–8.
29. Butler J, Anker SD, Filippatos G, Khan MS, Ferreira JP, Pocock SJ, 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(13):1203–12.
30. Anker SD, Butler J, Filippatos G. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021; 385(16):1451–1461.
31. McMurray J, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381(21):1995–2008.
32. Jensen J, Omar M, Kistorp C, Gustafsson F, Køber L, Møller JE, et al. Sodium-Glucose cotransporter-2 inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction: Current evidence and future perspectives. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2022; 10.1111/bcpt.13739.
33. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 380(4):347–357.
34. 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(4):347–57.
35. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020; 383(15):1436–1446.
36. Dziuba J, Alperin P, Racketa J, Iloeje U, Goswami D, Hardy E, et al. Modeling effects of SGLT-2 inhibitor dapagliflozin treatment versus standard diabetes therapy on cardiovascular and microvascular outcomes. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16:628–35.
37. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377(7):644–57.
38. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019; 380(24):2295–306.
39. Neuen BL, Young T, Heerspink H, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes & endocrinology*. 2019; 7(11):845–854.
40. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375:323–34.
41. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink H, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019; 380(24):2295–2306.
42. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377(7):644–657.
43. Mudaliar S, Polidori D, Zambrowicz B, Henry RR. Sodium-glucose cotransporter inhibitors: effects on renal and intestinal glucose transport: From bench to bedside. *Diabetes Care*. 2015; 38:2344–53.
44. Stratton IM, Adler AI, Neil HA. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321:405–12.
45. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*. 2020; 396:121–8.
46. Wu JH, Foote C, Blomster J. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4:411–9.
47. Scheen AJ. SGLT2 inhibition: Efficacy and safety in type 2 diabetes treatment. *Expert Opin Drug Saf*. 2015; 29:1–26.
48. Pascual-Figal DA, Ferrero-Gregori A, Gomez-Otero I. Mid-range left ventricular ejection fraction: Clinical profile and cause of death in ambulatory patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2017; 240:265–70.
49. Fitchett DH, Udell JA, Inzucchi SE. Heart failure outcomes in clinical trials of glucose-lowering agents in patients with diabetes. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19:43–53.
50. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150:604–12.
51. Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005; 353:2643–53.
52. Stratton IM. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321:405–12.
53. Trevor AJ, Katzung BG, Masters SB. Katzung's and Trevor's pharmacology: Examination and board review. 6th ed. Stamford, CT: Appleton & Lange; 2001.

54. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 6th ed. Stamford, CT: Appleton and Lange; 1995.
55. Knollmann B, Brunton L, Hilal-Dandan R. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 13th ed. Columbus, OH: McGraw-Hill Education; 2017.
56. Ficha tecnica invokana 300 mg comprimidos recubiertos con pelicula [internet]. aemps.es. [citado 2022 mar 20]. disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113884006/ft\\_113884006.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113884006/ft_113884006.html)
57. Ficha tecnica forxiga 10 mg comprimidos recubiertos con pelicula [internet]. aemps.es. [citado 2022 mar 20]. disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112795007/ft\\_112795007.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112795007/ft_112795007.html)
58. Ficha tecnica jardiance 10 mg comprimidos recubiertos con pelicula [internet]. aemps.es. [citado 2022 mar 20]. disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930014/ft\\_114930014.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930014/ft_114930014.html)