



REVISIÓN

Diabetes e insuficiencia cardiaca. ¿son los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo dos el futuro del tratamiento?

Diabetes and heart failure. Are type two sodium-glucose cotransporter inhibitors the future of treatment?

Beatriz Almero Ballesteros¹, Loreto Tarraga Marcos¹, Fatima Madrona Marcos¹, JM Romero de Avila², Pedro J. Tárraga López¹

¹Departamento de Ciencias Medicas de la Facultad de Medicina de Albacete. España

²Pediatra Hospital Almansa (Albacete). España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pitarraga@sescam.jccm.es (Pedro J. Tárraga López).

Recibido el 26 de julio de 2021; aceptado el 18 de enero de 2022.

Cómo citar este artículo:

Almero Ballesteros B, Tarraga Marcos L, Madrona Marcos F, Tárraga López PJ. Diabetes e insuficiencia cardiaca. ¿son los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo dos el futuro del tratamiento?. JONNPR. 2022;7(2):209-34.

DOI: 10.19230/jonnpr.4443

How to cite this paper:

Almero Ballesteros B, Tarraga Marcos L, Madrona Marcos F, Tárraga López PJ. Diabetes and heart failure. Are type two sodium-glucose cotransporter inhibitors the future of treatment?. JONNPR. 2022;7(2):209-34. DOI:

10.19230/jonnpr.4443



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Resumen

Introducción. La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica cuya incidencia y prevalencia van en aumento. Produce múltiples complicaciones tales como enfermedad aterosclerótica e insuficiencia cardiaca, siendo esta última, una de las principales causas de muerte. La diabetes mellitus puede desembocar en insuficiencia cardiaca a través de la miocardiopatía diabética.

Para el tratamiento de la misma, destacan los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), fármacos que actúan en el túbulo contorneado proximal renal.



Objetivos. conocer el impacto de los iSGLT2 en el tratamiento de la diabetes mellitus con insuficiencia cardiaca asociada, identificar los mecanismos que relacionan diabetes mellitus e insuficiencia cardiaca y conocer el manejo de este tipo de pacientes.

Resultados y discusión. Los estudios de seguridad cardiovascular EMPAREG-OUTCOME, CANVAS DECLARE-TIMI 58 y CREDENCE, han demostrado que empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina disminuyen el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, muerte por causa cardiovascular y reducen el porcentaje de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca. Su mecanismo de acción no está del todo claro, no obstante, sus efectos glucosúricos y natriuréticos resultan potencialmente beneficiosos sobre la presión arterial, peso corporal, remodelado cardiaco y función renal.

Estos estudios también señalan la importancia de conocer los efectos secundarios y monitorizarlos para prevenirlos, que, aunque infrecuentes, pueden ocasionar infecciones o amputaciones.

Conclusiones, según la evidencia actual, los iSGLT2 constituyen la mejor opción terapéutica en pacientes con diabetes e insuficiencia cardiaca concomitante y aquellos con enfermedad renal crónica (FG entre 30-60 ml/min/1,73 m²), recomendándose además su empleo en aquellos pacientes con insuficiencia cardiaca sin diabetes.

Palabras clave

Diabetes Mellitus; Nuevos tratamientos; Insuficiencia cardiaca; inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

Abstract

Introduction. Diabetes mellitus is a metabolic disease whose incidence and prevalence are increase. It produces multiple complications such as atherosclerotic disease and cardiac insufficiency, heart disease, the latter being one of the main causes of death. Diabetes mellitus can lead to heart failure through diabetic cardiomyopathy.

For its treatment, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors stand out. (iSGLT2), drugs that act on the renal proximal convoluted tubule.

Objective. to know the impact of iSGLT2 in the treatment of diabetes mellitus with nsufficiency associated heart failure, identify the mechanisms that relate diabetes mellitus and heart failure and know the management of this type of patients.

Results and Discussion. Cardiovascular safety studies EMPAREG-OUTCOME, CANVAS DECLARE-TIMI 58 and CREDENCE have shown that empagliflozin, canagliflozin, and dapagliflozin they reduce the risk of major cardiovascular events, death due to cardiovascular causes and reduce the percentage of hospitalizations for heart failure. Its mechanism of action is not entirely clear, however, its glycosuric and natriuretic effects are potentially beneficial on the blood pressure, body weight, cardiac remodeling and renal function.



These studies also point out the importance of knowing side effects and monitoring them to prevent them, which, although rare, can cause infections or amputations.

Conclusions. according to current evidence, iSGLT2 constitute the best therapeutic option in patients with diabetes and concomitant heart failure and those with chronic kidney disease (GFR between 30-60 ml/min/1.73 m²), also recommending its use in those patients with heart failure without diabetes

Keywords

Diabetes Mellitus; New treatments; Heart failure; sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors

Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad metabólica que origina complicaciones microvasculares y macrovasculares a nivel de múltiples órganos. Aproximadamente el 10% de la población mundial padece DM tipo 2 (90% de todos los tipos de diabetes) y tanto su prevalencia como incidencia van en aumento. Además, constituye un factor de riesgo independiente para desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica e insuficiencia cardíaca (IC). La prevalencia de IC en la población mundial es de 2-3%. Como consecuencia, el paciente con ambas enfermedades presenta peor clínica y pronóstico que el paciente con IC sin DM, independientemente de la fracción de eyección.⁽¹⁾

La principal causa de mortalidad en pacientes con DM es la enfermedad cardiovascular (50-80%). La IC constituye el segundo evento cardiovascular inicial más frecuente en diabéticos, incluso por delante, en ocasiones del infarto de miocardio. Se ha establecido que ambas patologías están relacionadas entre sí, debido a que múltiples causas comunes conducen a vías fisiopatológicas que resultan en un efecto perjudicial de la DM sobre la IC.

La prevalencia de IC en pacientes con DM tipo 2 varía entre un 10-30 % mientras que la prevalencia de DM en pacientes con IC crónica es de 25% y en IC aguda es de 40-45%. La IC también incrementa el riesgo de incidencia de DM tipo 2⁽²⁾.

Sin embargo, el desarrollo de IC en DM está más relacionado con la duración de la diabetes. Varios estudios han demostrado el beneficio del control glicémico sobre las complicaciones microvasculares, pero no está tan claro en las macrovasculares.

Ambas patologías suponen un importante problema de salud pública. Preocupa el impacto en cuanto a mortalidad y hospitalizaciones por IC, repercutiendo en el pronóstico de los pacientes; altas tasas de readmisión y costes al sistema de salud.



Fisiopatología

Aunque diversos estudios han demostrado una clara asociación entre DM e IC, la explicación fisiopatológica, es menos evidente ⁽³⁾.

Si bien la aterosclerosis coronaria puede parecer la causa de IC en diabéticos, existen pacientes con mínima o nula enfermedad coronaria que desarrollan IC, lo que sugiere que la hiperglicemia y la hiperinsulinemia, serían el detonante del proceso de remodelado cardiaco que puede desembocar en disfunción ventricular y miocardiopatía diabética. Existe debate en cuanto a excluir otras causas de IC antes de atribuir la disfunción ventricular a la diabetes, debido a la alta prevalencia de patologías como la hipertensión en diabéticos, lo que sugiere que dentro de la miocardiopatía diabética deben incluirse pacientes con anomalías cardíacas no explicadas completamente por otras comorbilidades cardiovasculares y no cardiovasculares.

Se han identificado varias alteraciones como mecanismos principales de producción de miocardiopatía diabética⁽³⁾: (véase *figura 1*)

- Productos avanzados de glicosilación (PAG): debido a la hiperglicemia, algunas proteínas y lípidos se ven sometidas a procesos de glicosilación. Inducen fibrosis ya que impiden la degradación del colágeno. Incrementan el estrés oxidativo y estimulan la activación del factor K_b, alterando la recaptación de calcio por parte del retículo sarcoplásmico, conduciendo a disfunción diastólica y después sistólica.
- Fibrosis perivascular e intermiofibrilar: alteración en la degradación de la matriz extracelular debida a la disminución de la metaloproteasa de matriz tipo 2. La albuminuria, además de marcador de desarrollo de enfermedad renal, también es un marcador de disfunción endotelial en el miocardio, conduce a lesiones por reperfusión y fibrosis.
- Inflamación: la diabetes es un estado proinflamatorio. Aumento de moléculas de adhesión (ICAM 1, VCAM 1), interleucinas (1,6 y 8), factor de crecimiento tumoral α y factor transformador crecimiento β
- Apoptosis: aumento de muerte celular de los miocitos en DM 1 y 2. Aumento de especies reactivas de óxido nítrico y citocinas.
- Lípidos: la presencia de grasa en los cardiomiocitos conduce a niveles más altos de ácidos grasos libres en el miocardio, cuyo metabolismo conduce a la producción de metabolitos tóxicos que aceleran la apoptosis.
- Alteraciones metabólicas: cambio en el sustrato energético en DM 1 y 2. Se eleva el consumo de ácidos grasos y disminuye oxidación de la glucosa. Aumenta el consumo



de oxígeno, disminuye la eficiencia cardíaca dando lugar a desacoplamiento mitocondrial, depleción de energía y estrés oxidativo, afectando negativamente al miocardio.

La disfunción ventricular, estimula a su vez el sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS) y al sistema nervioso simpático (SNS) que, como consecuencia, producen una mayor lesión miocárdica, hipertrofia ventricular izquierda y mayor aceleración de la apoptosis, y por ende, pérdida de cardiomiocitos, acelerando la fibrosis y empeorando la función ventricular izquierda que de no tratarse, resultará en remodelación del ventrículo, inicialmente compensatorio y útil para mantener la función ventricular; arritmias, fallo de la bomba y finalmente, en muerte.

La activación del SNS da como resultado la transcripción de genes que estaban activos en la vida fetal, como el péptido natriurético atrial, que solo se expresa en la aurícula del corazón sano, se reexpresaría en el ventrículo, donde estuvo presente en la vida fetal. También cambia la proporción de isoformas rápidas a lentas de las cadenas pesadas de miosina. Por otro lado, se suprime la expresión de genes ionotrópicos como la Ca⁺⁺ ATPasa reticular sarcoplásmica (SERCA-2), dando lugar a una sobrecarga de calcio intracelular que altera la función sistólica y diastólica ⁽⁴⁾.

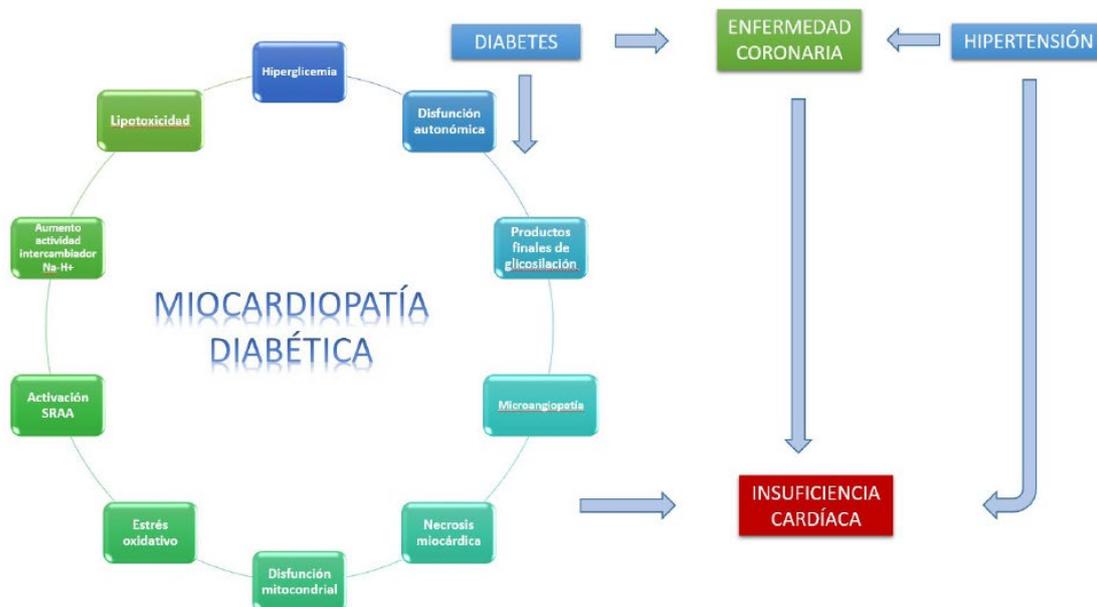


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos de miocardiopatía diabética



Se distinguen dos fenotipos: la cardiomiopatía dilatada y el fenotipo restrictivo, en el que predomina el remodelado concéntrico y la disfunción diastólica. En el caso de la cardiopatía dilatada, los pacientes evolucionan a IC con fracción de eyección reducida (ICFEr) y en el caso de los pacientes con fenotipo restrictivo, la evolución es hacia IC con fracción de eyección preservada (ICFEp) ⁽⁵⁾.

Manejo y tratamiento de DM e IC y viceversa

Para el diagnóstico de IC en diabéticos se debe preguntar al paciente si tiene síntomas, así como estimar su tolerancia al ejercicio preguntando si puede subir un tramo de escaleras sin tener una disnea incómoda. Es posible que los signos de IC no aparezcan en pacientes que la padecen, por lo que es importante para el diagnóstico temprano de la misma, usar niveles plasmáticos de péptido natriurético cerebral o proBNP, debido a que la disfunción diastólica es un hallazgo frecuente en pacientes con DM, con una incidencia entre el 23 y 75%. Se ha demostrado que el BNP plasmático tiene una sensibilidad del 92% y una especificidad del 72%. Un cribado anormal de BNP o proBNP, debe llevar a solicitar un ecocardiograma Doppler no solo para el cálculo de la fracción de eyección, sino para visualizar también la contractilidad miocárdica, hipertrofia, cuantificación de la masa ventricular y función diastólica.

En cuanto al manejo de la ICFEr en DM, las recomendaciones no son distintas a las de paciente no diabéticos. Se emplea inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonista del receptor de angiotensina (ARA II) si intolerancia, asociados a betabloqueantes (carvedilol, bisoprolol, metoprolol o nebivolol) a los que se puede sumar si persisten los síntomas, un antagonista del receptor mineralocorticoide y sacubitril/ valsartán en reemplazo del IECA/ARA II. Este último ha demostrado no solo reducir la mortalidad total, si no que reduce significativamente la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y reduce el inicio de la terapia con insulina ya que su mecanismo de acción reduce la resistencia a esta⁽⁶⁾.

En cambio, en pacientes con ICFeP con DM, las recomendaciones anteriores no han demostrado ser beneficiosas, salvo por el posible bloqueo del receptor de mineralocorticoides con espironolactona. Se recomienda el control de los factores contribuyentes (hipertensión, obesidad, fibrilación auricular, isquemia y apnea del sueño), diuréticos, como tratamiento sintomático, restricción de sal y ejercicio físico. Se cree que los inhibidores SGLT2 podrían ser útiles en esta población.

El manejo de la DM en la IC comienza con modificaciones en el estilo de vida, dieta saludable baja en calorías y ejercicio físico habitual en función de las capacidades de cada



paciente. Es recomendable una HbA1c entre 7 y 8% en pacientes con IC y DM. Los fármacos hipoglucemiantes que han demostrado ser beneficiosos para ello son⁽⁶⁾:

- Metformina: tratamiento de primera línea por su tolerabilidad, seguridad y reducción de la mortalidad.
- Sulfonilureas: mejoran el perfil glucémico por aumento de la liberación de insulina. No retienen sodio. El riesgo de hipoglucemia, aumento de peso y su incierta seguridad cardiovascular ha hecho que pierdan popularidad con respecto a otros antidiabéticos.
- Tiazolidinadionas: se asocian con retención de líquidos, edema periférico, aumento de peso y mayor riesgo de fracturas óseas. Incrementan el riesgo de hospitalización por IC y la mortalidad. No están recomendadas.
- Insulina: tiene efecto natriurético dependiente de la dosis. No está claro su impacto en la enfermedad cardiovascular.
- Inhibidores DPP4: Saxagliptina y alogliptina pueden aumentar el riesgo de IC.
- Agonistas GLP-1: no hay evidencia de disminución de la incidencia, hospitalización y mortalidad por IC.
- Inhibidores SGLT2: producen glucosuria y bloquean la reabsorción de sodio en el túbulo proximal renal. A continuación, profundizaremos más en esta clase de fármacos ya que parecen ser una terapia promisoriosa por disminuir las hospitalizaciones por IC ⁽⁷⁾.

¿Qué son y donde actúan los SGLT2?

Cada día, los glomérulos filtran una cantidad aproximada de 180 g de glucosa que es prácticamente reabsorbida por completo por el cotransportador de sodio-glucosa (SGLT). Dentro de esta familia, las dos isoformas principales son SGLT1 y SGLT2.

El SGLT2, tiene alta capacidad y baja afinidad y, se expresa en el túbulo proximal renal donde es responsable de la reabsorción de aproximadamente el 90% de la glucosa filtrada (véase *figura 2*). El resto, es reabsorbida por el SGLT1, situado en el extremo distal del túbulo contorneado proximal y en la mucosa del intestino delgado

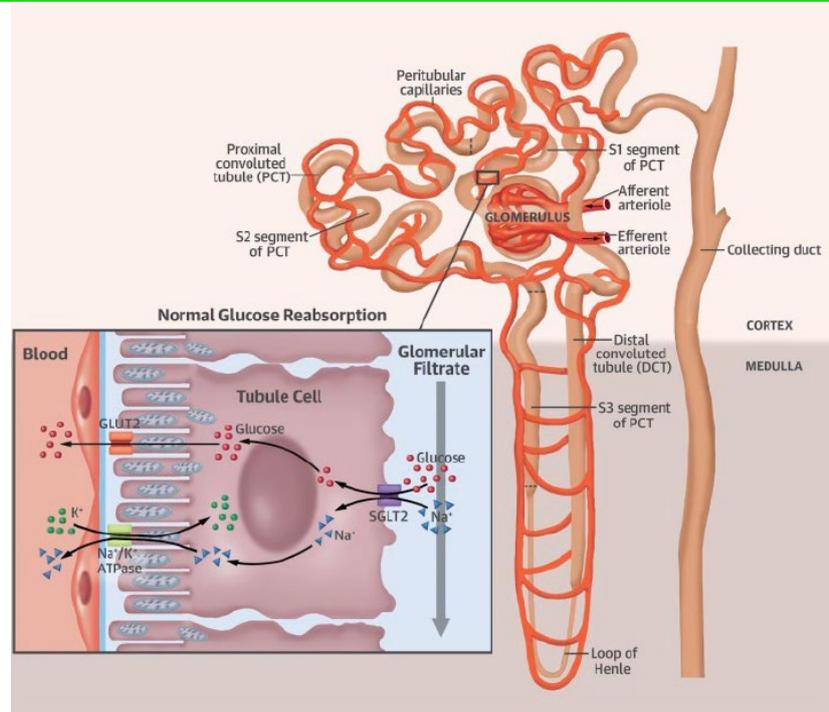


Figura 2. Cotransportador SGLT2 en el túbulo proximal renal ⁽⁸⁾

Los pacientes con DM se encuentran en un estadio de hiperglucemia, y ven incrementada la reabsorción de glucosa renal debido a una sobreexpresión de SGLT2 en las células epiteliales del túbulo renal. Este hecho se considera un mecanismo de adaptación del cuerpo para evitar la pérdida de energía, no obstante, favorece la patogénesis del estado hiperglucémico en personas diabéticas.

El primer inhibidor SGLT1/2 no selectivo que se reseñó, fue la florizina, un producto derivado de la corteza de la raíz del manzano que se conocía desde 1835.

Los inhibidores de SGLT2 (iSGLT2) son fármacos que reducen la glucosa plasmática al inducir glucosuria. Este mecanismo de acción, además de reducir la glucemia en plasma, corrige una serie de problemas metabólicos y anomalías hemodinámicas que constituyen factores de riesgo de ECV. Este efecto hipoglucemiante es independiente de insulina, por lo que no causan hipoglucemia en ausencia de otras terapias que la provoquen por sí mismas debido a que la excreción de glucosa se atenúa cuando los niveles de esta son bajos en plasma⁽⁹⁾.



Objetivos

Los objetivos del presente estudio son los que se señalan a continuación:

- Identificar los mecanismos fisiopatológicos que relacionan la Diabetes Mellitus con la Insuficiencia cardíaca.
- Conocer el manejo de la Diabetes Mellitus en pacientes con Insuficiencia cardíaca concomitante.
- Valorar la repercusión de los inhibidores SGLT2 en los pacientes con Diabetes Mellitus e Insuficiencia cardíaca.

Material y método

Se ha realizado una revisión sistemática utilizando la base de datos científica Web of Science (WOS). Se escogieron como palabras clave “diabetes”, “heart failure”, “cardiovascular risk” y “SGLT2 inhibitors”.

Para acotar la búsqueda a información reciente y actualizada, se estableció un límite en la fecha de publicación de los estudios de los últimos cinco años (desde 2016 hasta 2020).

De esta forma, se obtuvieron un total de 483 resultados que se evaluaron de forma estandarizada.

Los criterios de inclusión de estudios para esta revisión fueron los siguientes: los artículos debían ser metaanálisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados o revisiones sistemáticas. Se escogieron estudios cuyo idioma de publicación fuera inglés o español.

Se desestimaron estudios publicados en revistas de bajo impacto, estudios que se desviaban de los objetivos principales, se centraban en otras patologías o que duplicaban información. Para ello se procedió a la lectura del título y del resumen de los diferentes estudios hasta seleccionar definitivamente el número de artículos presentes en la bibliografía.

Resultados y discusión

Principales estudios de seguridad CV de iSGLT2

A raíz de que surgiesen inquietudes sobre el antidiabético oral rosiglitazona (agonista PPAR-gamma) debido al incremento de riesgo de IM, se llevaron a cabo diversos ensayos de seguridad CV en los últimos años que han renovado totalmente el abordaje de la diabetes ⁽⁸⁾.



Empagliflozina

El ensayo EMPAREG – OUTCOME ⁽⁹⁾, publicado en 2015, fue el primer ensayo de seguridad CV con un antidiabético que demostró reducir eventos cardiovasculares. Se seleccionaron 7.020 pacientes con DM tipo 2 y ECV establecida que fueron asignados aleatoriamente a empagliflozina (10 o 25 mg) o placebo una vez al día. La mayoría de estos pacientes ya tomaban metformina, hipolipemiantes y antihipertensivos, para el control de la glucemia, dislipemia y presión arterial, respectivamente; y alrededor de un 48% estaba tratado con insulina.

Tras un seguimiento de tres años, el resultado primario (compuesto por muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio (IAM) no fatal o accidente cerebral vascular (ACV) no mortal, ocurrió en menos pacientes tratados con empagliflozina que los asignados al grupo placebo (10,5% frente al 12,1%, *hazard ratio (HR)* 0,86; IC del 95%: 0,74-0,99). Además, se observó una reducción significativa en el riesgo por causas cardiovasculares (3,7% en comparación al 5,9% con placebo; HR: 0,62; IC del 95%: 0,49-0,77). No se hallaron diferencias significativas en la aparición de los componentes individuales: IAM no fatal (HR 0,87; P= 0,22), o ACV no mortal (HR 1,24; P=0,22). La muerte por causas CV disminuyó significativamente en un 38% (HR 0,62; P=0,001). Los hallazgos fueron similares en los dos grupos de empagliflozina, independientemente de la dosis administrada.

Otro beneficio observado, fue la temprana separación de las curvas de empagliflozina y placebo en referencia a la reducción del riesgo CV, a diferencia de otras intervenciones que lo pueden reducir, como son la reducción del colesterol LDL o la presión arterial. La reducción del resultado primario se evidenció a los 3 meses de comenzar el tratamiento con empagliflozina.

La tasa de hospitalización por IC fue menor en el grupo de empagliflozina (2,7% frente al 4,1% en el grupo placebo), así como los niveles de HbA1c, que fueron más bajos en el grupo tratado con empagliflozina (7,8% de media), en comparación con placebo (8,2%), estos efectos beneficiosos se vieron ampliados progresivamente durante los 3,1 años de tratamiento ⁽¹⁰⁾.

Canagliflozina

En el año 2017, se publicó el ensayo de no inferioridad CANVAS ⁽¹¹⁾ que involucró a un total de 10.142 pacientes con DM tipo 2 y alto riesgo cardiovascular (un 65,6% de los participantes tenía antecedentes de ECV). Los integrantes del ensayo, fueron asignados aleatoriamente para ser tratados con canagliflozina (100 mg o 300 mg) o placebo, durante una media de 3,5 años de seguimiento. Se incluyeron pacientes con un filtrado glomerular (TFG) estimado superior a 30 ml/min/ 1,73 m².



La tasa del desenlace primario fue menor con canagliflozina que con placebo: ocurrió en el 26.9 % frente al 31.5% participantes por 1000 participantes año (hazard ratio, 0.86; 95% CI, 0.75 a 0.97; $P < 0.001$ para no-inferioridad; $P = 0.02$ para superioridad)⁽¹¹⁾.

En cuanto a los efectos a nivel renal, en el subestudio CANVAS-R se observó una disminución del desenlace primario (reducción de la TFG estimada superior al 40%, necesidad de terapia renal sustitutiva o muerte por causa renal) en el grupo que recibió canagliflozina respecto al grupo control (5.5 vs. 9.0 participantes con el desenlace por 1000 paciente-año, que corresponde a un hazard ratio de 0.60; 95% CI, 0.47 a 0.77)⁽¹²⁾.

Posteriormente, en 2019, el estudio CREDENCE (13) integró la investigación de la renoprotección con iSGLT2 en pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica (ERC). Tras seguir durante 2.62 años a 4401 pacientes aleatorizados, los pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica que recibieron canagliflozina, tuvieron menos riesgo de presentar el desenlace primario, compuesto por enfermedad renal terminal, duplicación de los niveles de creatinina sérica o muerte por causas renales o cardiovasculares, en comparación con el grupo que recibió placebo. (43,2 vs. 61,2 eventos por 1000 años-paciente, HR 0,70; IC 95%, 0,59-0,82). El efecto protector renal fue más destacado en aquellos con una TFG estimada entre 45 y 60 ml/min/1.73 m² al inicio del estudio, pero se observó así mismo como con una TFG estimada de 30 ml/min/1.73. También se vieron disminuidas las tasas de hospitalización por IC (31%) y muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, así como una reducción del 30% de progresión a enfermedad renal terminal⁽¹³⁾.

Dapagliflozina

El ensayo DECLARE – TIMI 58 (14) publicado en 2019, evaluó los efectos del iSGLT2 dapagliflozina, en los resultados cardiovasculares y renales en un abundante número de pacientes con DM2 y ECV ateroesclerótica establecida (40,6%) o múltiples factores de riesgo de ECV ateroesclerótica (59,4%)

Se incluyeron 17.160 pacientes, de los cuales el 10% tenía una IC de base, y un 45% tenían una TFG entre 60-90 ml/ min/ 1,73m a los que se les suministró 10 mg de dapagliflozina al día o un placebo equivalente. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 4,2 años.

En el grupo tratado con dapagliflozina se observaron efectos beneficiosos sobre el riesgo cardiovascular. Este grupo, tuvo niveles de Hb1Ac inferiores respecto al grupo placebo durante todo el ensayo (promedio de la diferencia absoluta media de mínimos cuadrados entre los grupos, 0,42%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,40 a 0,45).

La dapagliflozina tuvo menor tasa de muerte cardiovascular u hospitalización por IC que el placebo (4,9% frente a 5,8%; índice de riesgo 0,83; IC del 95%, 0,73 a 0,95; $P = 0,005$),



pero no existió diferencia entre ambos grupos en la tasa de muerte por causa CV (índice de riesgo 0,98; IC del 95%, de 0,61 a 0,88).

La tasa de muerte CV u hospitalización por IC fue semejante en el subgrupo con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (7,8% en el grupo de dapagliflozina y 9,3% en el grupo de placebo; índice de riesgo, 0,83; IC del 95%, 0,71 a 0,98) y en el subgrupo de pacientes con múltiples factores de riesgo (2,8% en el grupo de dapagliflozina y 3,4% en el grupo de placebo; cociente de riesgo, 0,84; IC del 95%, 0,67 a 1,04; P = 0,99).

Este ensayo, demostró que la dapagliflozina no fue inferior frente al placebo respecto al resultado primario de seguridad de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) tales como muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico; pero sí se observó una reducción significativa de la tasa de muerte CV u hospitalización debida a IC en comparación con placebo, así como una tasa más pequeña de eventos renales adversos (4,3% en el grupo de dapagliflozina y del 5,6% en el grupo de placebo (índice de riesgo, 0,76; IC del 95%, 0,67 a 0,87).

El hallazgo de que la dapagliflozina redujese significativamente la tasa de muerte cardiovascular u hospitalización por IC frente al placebo en varios subgrupos de pacientes, demuestra que la dapagliflozina fue capaz de prevenir eventos cardiovasculares, principalmente la hospitalización por IC al margen de tener una IC de base o antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

A pesar de que el ensayo DECLARE- TIMI 58 no especificaba la fracción de eyección de los pacientes con IC, los datos mostraron un mayor beneficio en población con ICFer. Este hallazgo quedaría ratificado por los resultados del estudio DAPA-HF.

El estudio DAPA-HF ⁽¹⁵⁾ reunió a 4.744 pacientes con IC grados II-IV de la NYHA y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40%. De forma aleatoria recibieron dapagliflozina 10 mg o placebo, agregados a la terapia farmacológica optimizada y a la terapia con dispositivos. El periodo de seguimiento fue de aproximadamente tres años. El objetivo primario fue una combinación de empeoramiento de la IC (hospitalización o visita urgente que resultó en terapia intravenosa para IC) o muerte cardiovascular.

El resultado primario ocurrió en el 16,3% en el grupo de dapagliflozina frente al 21,2% en el grupo placebo (índice de riesgo 0,74; IC del 95%: 0,65 a 0,85; P< 0,001) así como reducción individual de cada componente del objetivo primario. Se produjo una reducción del 17% en la mortalidad por cualquier causa y bajas tasas de suspensión del fármaco y efectos adversos.



Además, los efectos beneficiosos de la dapaglifozina sobre el objetivo primario fueron consistentes en varios subgrupos, incluso en pacientes sin diabetes, lo que avala la idea de que dicho tratamiento ejerce sus acciones beneficiosas con independencia de disminuir los niveles de glucosa y sugieren que la dapaglifozina pueda tener un papel interesante en el tratamiento de pacientes no diabéticos.

En el metaanálisis de Zelniker et al.⁽¹⁶⁾ de los tres principales ensayos de seguridad cardiovascular que incluyó a 34 322 pacientes (de estos, un 60,2% con enfermedad aterosclerótica establecida), los iSGLT2, frente al placebo, disminuyeron el riesgo de MACE (86,9 vs. 99,6 eventos por 1000 años-paciente, cociente de riesgos [HR] 0,89; IC 95%, 0,83-0,96) y un resultado compuesto de muerte cardiovascular u hospitalización por IC (48,2 vs. 65,6 eventos por 1000 pacientes-año, HR, 0,77; IC 95%, 0,71-0,84).

Según este metaanálisis ⁽¹⁶⁾, el beneficio clínico de los i SGLT2 para reducir el riesgo MACE, se acotó a los pacientes con ECV aterosclerótica establecida, sin observarse beneficio en aquellos que presentaban múltiples factores de riesgo de ECV. Sin embargo, los hallazgos del estudio mostraron una disminución de la hospitalización por IC con el uso de estos fármacos indistintamente de la presencia de ECV aterosclerótica o IC establecida al inicio del estudio.

La siguiente tabla resumen recoge los aspectos más destacables de los principales estudios de seguridad CV realizados con i SGLT2 ^(9,11,12,14,15):



Tabla 1. Aspectos más destacables de los principales estudios de seguridad cardiovascular realizados con iSGLT2

Estudio	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS CANVAS-R	DECLARE- TIMI 58	CREDESCENCE
Fármaco	Empagliflozina 10 o 25 mg	Canagliflozina 100 o 300 mg	Dapagliflozina 10 mg	Canagliflozina 100 mg
Año de publicación	2015	2017	2019	2019
Nº Pacientes	7020	10 142	17 160	4401
Criterios de inclusión	ECV establecida	ECV establecida o alto riesgo CV	ECV establecida o alto riesgo CV	ERC
Seguimiento	3,1 años	2,4 años	4,2 años	2,6 años
Edad media	63 años	63 años	64 años	63 años
Hb1Ac basal	8,1 %	8,2 %	8,3%	8,3%
Historia de IC	10%	14,4 %	10 %	14,8%
TFGe	74 mil/min/1,73 m ²	76,5 mil/min/1,73 m ²	86,1 mil/min/1,73 m ²	56,2 mil/min/1,73 m ²
Objetivo primario	3-p MACE	3-p MACE	3p MACE y muerte CV/ hospitalización IC	Compuesto renal
Resultados	HR 0.86 (0.74- 0.99) p= 0.04 superioridad	HR 0.86 (0,75- 0,97) p=0.02 superioridad	HR 0.93 (0.84- 1.03) / HR 0.83 (0.73-0.95)	HR 0,80 (0,67- 0,95)
Reducción hospitalización por IC	35 %	33%	27%	39%



Mecanismos que explican los efectos cardiovasculares de los i SGLT2

A pesar de que no hay una certeza absoluta en los mecanismos mediante los cuales los iSGLT2 producen un beneficio CV, disminuyendo la IC, se postulan diversas posibilidades como las descritas a continuación (véase *figura 3*):

Pérdida de peso

La pérdida de glucosa en orina da lugar a una reducción de la HbA1c de aproximadamente un 0,7% -1% en pacientes con DM2 y una pérdida de peso corporal de alrededor de 2-3 Kg debido al balance calórico negativo que producen. Aproximadamente dos tercios de estos serán grasa subcutánea y mesentérica.

Disminución de la presión arterial

La inhibición de SGLT2, disminuye la reabsorción de sodio en el túbulo proximal y ejerce efectos diuréticos y natriuréticos. Provoca diuresis osmótica, con una modesta disminución del volumen extracelular (5-10%), reflejada en un aumento de aproximadamente un 4% del hematocrito (17), que, en combinación con la pérdida a largo plazo del peso corporal, contribuye a disminuir la presión arterial sistólica (4-5 mmHg) y diastólica (1-2 mmHg). La inhibición SGLT2 podría reducir el tono simpático o influir en otros factores hormonales, disminuyendo la presión arterial sin aumentar la frecuencia cardíaca.

Cambios en el perfil lipídico

Los inhibidores de SGLT2 producen cambios en el perfil lipídico, aumentando, por un lado, los niveles de colesterol LDL y HDL plasmático y, por otro, disminuyendo los niveles de triglicéridos. Los mecanismos por los cuales se producen estos cambios se desconocen y se necesitan más estudios, pero se cree que puede deberse a la pérdida de peso.(9)

Los pacientes con DM2, presentan una moderada – severa resistencia a la insulina, que por sí misma, contribuye al desarrollo de aterosclerosis, independientemente de otras alteraciones metabólicas como pueden ser la obesidad, la hipertensión o la dislipemia. Los inhibidores SGLT2 mejoran la resistencia a la insulina, dado que reducen la glucotoxicidad. Mejorar la sensibilidad a la insulina, supondrá anticiparse al riesgo y poder aminorarlo.

Renales

Al margen de los efectos sobre el control de la glucemia y la pérdida de peso, el cotransportador SGLT2 se encarga de la reabsorción de aproximadamente el 5% del sodio en el túbulo proximal en condiciones normales. La natriuresis mediada por la inhibición de SGLT2, aumenta la entrega de sodio a la mácula densa, lo que inhibirá la producción de renina por el aparato yuxtglomerular y desencadenará vasoconstricción aferente, disminuyendo la presión del glomérulo. De esta forma, la natriuresis y la contracción resultante del volumen plasmático,



supondrían una reducción de la precarga cardíaca. Estos efectos hemodinámicos intrarrenales serían también los responsables de explicar la reducción del 30-40% en la albuminuria, incluso en presencia de disfunción renal ⁽¹⁸⁾.

Pese a la importancia de mantener la homeostasis del agua y el sodio en pacientes con IC, medir los cambios en el sodio corporal total es muy complicado debido a que existen múltiples depósitos en todo el cuerpo. La acumulación de sodio se ha asociado a enfermedad CV, es más, la concentración de sodio medida con resonancia magnética de sodio (Na-MRI) se correlaciona fuertemente con la masa ventricular izquierda y la presión arterial en la enfermedad renal crónica. La inhibición de SGLT2, al disminuir tanto el volumen plasmático de sodio, como el sodio corporal total, protege contra la expansión de volumen y el riesgo de hospitalización por IC⁽¹⁹⁾.

En el túbulo proximal renal, coexiste con SGLT2, un intercambiador de sodio hidrógeno (NHE 3), principal implicado en la recaptación de sodio en el túbulo tras la filtración. En situación de IC, la actividad de NHE 3 se ve incrementada, y se piensa que es el principal responsable de la resistencia a los diuréticos y los péptidos natriuréticos endógenos ⁽²⁰⁾.

La inhibición de NHE 3 por acción de los i SGLT2, provoca aumento en la eliminación de bicarbonato y como consecuencia, mayor riesgo de acidosis ⁽²⁰⁾

Otros mecanismos que pueden influir en la disminución de la presión arterial en respuesta a la inhibición por SGLT2 son la disminución de la poscarga, por reducción de la rigidez arterial, y los efectos sobre la función endotelial o la arquitectura vascular.

Ácido úrico

Los i SGLT2 promueven la excreción y reducen la concentración plasmática de ácido úrico en 0,7% mg/ dl. Niveles elevados de ácido úrico pueden favorecer enfermedad cardiovascular debido a que pueden incrementar el daño vascular, hipertensión y deterioro a nivel renal, aunque se ve poco probable que sea la causa que explique la temprana reducción de la mortalidad CV de este tipo de fármacos ⁽⁹⁾.

Glucagón

Los cotransportadores SGLT2 se expresan también en las células α pancreáticas desempeñando un importante papel en la regulación y secreción de glucagón ⁽²¹⁾. Dapaglifozina y empaglifozina provocan un importante aumento del glucagón plasmático en pacientes con DM2 ⁽⁹⁾.

Cuerpos cetónicos

En condiciones normales, la mayor parte de la energía que obtiene el miocardio proviene del metabolismo oxidativo mitocondrial, cuyos sustratos son ácidos grasos libres,



glucosa, lactato, cuerpos cetónicos y aminoácidos. Siendo los dos primeros los más contribuyentes al proceso ⁽¹⁷⁾.

En presencia de diabetes, la resistencia a la insulina favorece un estado de hiperglucemia mantenido en el tiempo, lo que favorece la lipólisis y como consecuencia un incremento de los ácidos grasos libres en plasma que resultan tóxicos para el miocardio.

El aumento de ácidos grasos libres inhibe el proceso de oxidación de la glucosa, y aumenta el consumo de oxígeno en el miocardio, favoreciendo la patogenia de la miocardiopatía diabética y finalmente el estado de IC ⁽¹⁷⁾.

Los i SGLT2, al inducir glucosuria, favorecen la pérdida de calorías, a la que el organismo responde de forma similar al estado de ayuno, secretando glucagón, lo que promueve el cambio del metabolismo de glucosa a oxidación de grasas. De esta forma, se pone en marcha la gluconeogénesis hepática, desviando el acetil-coA del ciclo de los ácidos tricarbóxicos, a la producción de cetonas como el B-hidroxibutarato ⁽¹⁰⁾.

En condiciones de hipercetonemia leve y persistente (0,3-0,6 meq/ L), el corazón absorbe libremente el b-hidroxibutarato con gran avidez, respecto al piruvato, la glucosa o los ácidos grasos libres; oxidándolo con preferencia a estos anteriores.

El empleo del b-hidroxibutarato como sustrato resulta beneficioso para el miocardio enfermo del paciente diabético, debido a que mejora potencialmente la eficiencia energética y supone un menor consumo de oxígeno, disminuyendo el esfuerzo a realizar por el corazón.

Además, se ha demostrado que el b-hidroxibutarato, a diferencia de los ácidos grasos libres, genera menor cantidad de especies reactivas de oxígeno (ROS) y posee características antioxidantes, favorece la génesis de nuevas mitocondrias y estabiliza el potencial de membrana ejerciendo efectos antiarrítmicos ⁽¹⁰⁾.

Inflamación y fibrosis

Se ha observado también que los i SGLT2 reducen el tejido adiposo del epicardio, un tejido con actividad biológica, que se sitúa entre el músculo cardíaco y el pericardio visceral. Actualmente se piensa que la reducción de esta grasa epicárdica, podría producir una disminución de estímulos nocivos implicados en la inflamación y fibrosis cardíaca y a nivel de los vasos sanguíneos, como podrían ser la leptina y los integrantes del SRAA ⁽⁸⁾.

La hiperglucemia y, por ende, la diabetes, contribuyen al aumento de las concentraciones de Na y Ca intracelulares, favoreciendo la propensión a arritmias, estrés oxidativo e IC. No hay certeza de que los i SGLT2 ejerzan una acción directa sobre los cardiomiocitos debido a que SGLT2 no se expresa en el miocardio humano, no obstante, estudios clínicos ⁽²²⁾, han demostrado en modelos animales, que la empaglifozina disminuye las



concentraciones cardíacas de Na y Ca citoplasmáticos y aumenta las concentraciones de Ca mitocondrial. Este efecto beneficioso cardíaco, se produce gracias a la inhibición del intercambiador Na⁺/ H⁺ (NHE). Como consecuencia, el calcio mitocondrial aumenta la producción de ATP, el consumo de oxígeno y la capacidad antioxidante. Además, se ha comprobado que el aumento de las concentraciones de calcio mitocondrial previene la muerte y ralentizando el desarrollo y la progresión de la hipertrofia cardíaca y la miocardiopatía en cerdos ⁽¹⁰⁾.

Lahnwong et al. ⁽²³⁾ demostró en modelos animales con miocardiopatía diabética, IC e isquemia tratados con i SGLT2, una mejora de los cambios en la morfología cardíaca tales como la hipertrofia ventricular, fibrosis intersticial, fallo cardíaco o la extensión del infarto de miocardio.

Otros hallazgos relacionados con los efectos cardioprotectores de los i SGLT2 tienen que ver con la mitigación del medio protrombótico derivado del estado de hiperglucemia en la diabetes. Se ha observado que por acción de dapaglifozina, diversas proteínas de unión S100 derivadas de neutrófilos, interactúan con el receptor de productos finales de glicación avanzada ⁽¹⁹⁾.

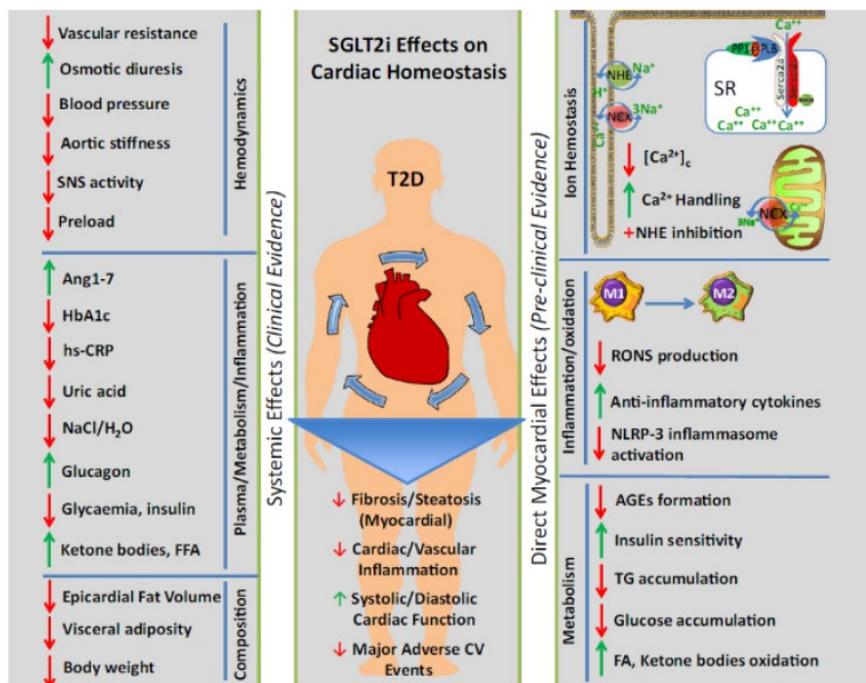


Figura 3. Efectos de los iSGLT2 en la homeostasis corporal⁽²⁰⁾



Posibles efectos adversos

Los i SGLT2 constituyen una terapia promisoriosa para la protección cardio-renal del paciente con diabetes, no obstante, es de vital importancia identificar los posibles efectos adversos relacionados con el empleo de estos medicamentos.

Infecciones genitourinarias: es el efecto secundario más habitual debido a la alta concentración de glucosa en orina, que induce el entorno óptimo para la aparición de bacterias y hongos, principalmente *Candida albicans*.^(19,24)

Hipovolemia: menos frecuente que el anterior, pero de mayor importancia, sobretodo en ancianos, ya que precisan mayores dosis de i SGLT2 y que reciben diuréticos como tratamiento concomitante por IC. Sin embargo, no se observó un gran aumento de casos de este tipo en el ensayo EMPAREG-OUTCOME^(9,19,21).

Hipoglucemia: el riesgo es bajo, dado que los i SGLT2 no ejercen su acción directamente sobre las células beta del páncreas, y la glucosuria depende de la carga de orina filtrada. A no ser que se administren junto a otros fármacos con efecto hipoglucemiante, es raro que ocurra⁽⁸⁾.

Cáncer de vejiga: la evidencia actual no sugiere una relación causal clara. La detección de varios casos de cáncer de vejiga durante los ensayos realizados con dapagliflozina pueden deberse a un sesgo de vigilancia, ya que aquellos pacientes que presenten pérdida de peso o infecciones genitourinarias, serán estudiados más específicamente, siendo más probable identificar cáncer u otro tipo de lesiones⁽²¹⁾.

Cetoacidosis diabética: problema de seguridad poco frecuente pero grave. Se cree que puede darse en DM tipo 1, erróneamente diagnosticados como DM 2. Tanto la FDA (Administración de alimentos y medicamentos de Estados Unidos) como la EMA (Agencia Europea de Medicamentos), notificaron advertencias sobre el riesgo potencial de estos fármacos. Las causas pueden ser la pérdida de calorías por la orina, el cambio del metabolismo de carbohidratos a metabolismo de lípidos, favoreciendo la hipersecreción de glucagón, fundamental para el incremento en la producción de cetonas, así como la disminución de la frecuencia en la dosificación de la insulina. Es importante una monitorización y educación adecuada del paciente para prevenirla, ya que puede producirse en estado de normoglucemia^(8,19,21).

Fracturas óseas: se ha observado que las fracturas óseas aparecen con más frecuencia en pacientes tratadas con canagliflozina⁽¹¹⁾, no obstante, no se ha considerado un incremento significativo (riesgo relativo 1,08 al 95% IC 0,89–1,30; p = 0,43)⁽²⁴⁾. ni un hallazgo generalizado al conjunto de i SGLT2. Una teoría podría consistir en que una resorción exagerada del fosfato



debida a la excreción de sodio podría desencadenar un aumento de la hormona paratiroidea y como consecuencia, afectar al recambio óseo, la densidad ósea y el riesgo de fracturas, sin embargo, no se han considerado hallazgos consistentes ⁽²¹⁾. La principal hipótesis es la depleción de volumen que provocan los i SGLT2, aumentando el riesgo de caídas por hipotensión ortostática, principalmente en ancianos frágiles ⁽¹⁹⁾.

Amputaciones: según el estudio CANVAS ⁽¹¹⁾, la canaglifozina se asociaba a un riesgo considerado de sufrir amputaciones en miembros inferiores (HR: 1,97; IC del 95%: 1,41 a 2,75), principalmente a nivel distal de los dedos y metatarsianos. Se postula la teoría de que el incremento de la diuresis tenga como consecuencia un aumento de hematocrito ⁽¹⁸⁾ y hemoconcentración que podría aumentar la viscosidad de la sangre y originar isquemia periférica ⁽¹⁹⁾. Ensayos de otros fármacos de esta clase, no han informado casos de amputaciones. La FDA advirtió y no se recomienda su prescripción en pacientes con riesgo de amputación, neuropatía o antecedentes de úlceras en los pies. Se recomienda seguimiento para detectar signos y síntomas de ulceración en pacientes que tomen canaglifozina ⁽⁸⁾.

Lesión renal: debe valorarse y monitorizar la función renal durante el tratamiento con i SGLT2. Especialmente en pacientes con un FG de 45-60 ml/min/1.73m². Se deben emplear con precaución en aquellos pacientes con predisposición a lesión renal aguda (por IC, hipovolemia) y especial atención si el paciente toma a la vez fármacos como AINES, IECAS, diuréticos etc. ^(8,19).

¿Podemos hablar de efecto de clase?

La FDA entiende que todos los productos de la misma clase están íntimamente relacionados en estructura química, farmacología, acción terapéutica y reacciones adversas. Tomando esto como referencia, podemos considerar que hay evidencia suficiente de efecto de clase, debido a que los i SGLT2 estudiados (empaglifozina, canaglifozina y dapaglifozina) poseen una estructura molecular análoga, tienen mecanismos de acción similares, basados en los efectos glucosúricos, natriuréticos, de disminución de peso y de la presión arterial comentados anteriormente. De los cuatro ensayos de seguridad CV, podemos observar que CREDENCE tuvo la mayor tasa de eventos CV, a diferencia de DECLARE-TIMI 58 que tuvo la menor. Estas diferencias podrían deberse a variaciones en los criterios de inclusión de los pacientes del ensayo, ya que los pacientes de DECLARE-TIMI 58 tenían una TFG mejor que los pacientes incluidos en el estudio CREDENCE. Los ensayos son consistentes, tanto a nivel interno, sin observarse subgrupos que se beneficien unos sobre otros; como externamente, mostrando beneficio cardiorrenal así como efectos adversos comparables. Todo esto sugiere



que los distintos resultados de los ensayos podrían atribuirse en parte a la no estandarización de los criterios de inclusión más que a diferencias inherentes entre los fármacos⁽²⁵⁾.

Aplicaciones en DM e IC

En los últimos años se ha objetivado un cambio de paradigma en el manejo de la DM, pasando de una visión centrada en los niveles de glucosa, a otro enfoque que tiene en consideración los efectos secundarios de los fármacos como la hipoglucemia, el aumento de peso y lo principal, sus efectos cardiovasculares. De esta forma han surgido grupos nuevos de fármacos como los iDPP-4 y análogos del receptor de GLP-1.

Sinha et al. ⁽²⁶⁾ en su metaanálisis, evalúan los efectos de los antidiabéticos iDPP4, iSGLT2 y GLP1-RA. El análisis de iDPP4 resultó en un efecto neutral sobre el IM, ACV y la combinación de IM, ACV, muerte CV y hospitalizaciones por IC. Dentro de este grupo de fármacos, Saxagliptina y Alogliptina mostraron un aumento de riesgo de hospitalización por IC.

Por otra parte, el análisis de los ensayos de GLP1-RA, mostró un efecto neutro sobre el IM y una disminución significativa del 12% en la muerte CV, una reducción del 13% del ACV (P= 0,02) y una reducción del 11% (P=0,001) de la combinación de IM y ACV, pero tampoco fueron capaces de reducir el porcentaje de hospitalizaciones por IC a diferencia de los iSGLT2.

Los iSGLT2 también podrían resultar beneficiosos como terapia complementaria a la insulina en DM tipo 2. Debido a su mecanismo de acción independiente a la acción de esta, permite disminuir la HbA1c de forma segura, sin inducir hipoglucemias y contrarrestando la ganancia de peso que desencadena el aumento progresivo de la dosis de insulina en este tipo de pacientes cuya resistencia a la insulina es considerable ⁽²⁷⁾.

En pacientes con DM tipo 1 se asoció sotagliflozina, un iSGLT tanto 1 como 2, a insulina para optimizar el control de la glucemia. Se observó que el número de pacientes que alcanzaron una HbA1c inferior al 7% fue mayor en el grupo de la sotagliflozina respecto al placebo. No obstante, la tasa de cetoacidosis diabética e hipoglucemia fue mayor en el grupo tratado con i SGLT. Por lo tanto, la decisión de utilizar terapia adyuvante a la insulina, en DM1 debe basarse en evaluar las necesidades metabólicas en los pacientes en los que se considere que el tratamiento exclusivamente con insulina es insuficiente, monitorizando debidamente la cetosis ⁽²⁸⁾.

Por todo ello, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) en su algoritmo de manejo de la DM ⁽⁷⁾ recomiendan el empleo de los iSGLT2 en los siguientes casos (véase *figura 4*) :



- Pacientes con o sin enfermedad CV aterosclerótica, pero con ICFeR (FEVI <45%) o ERC (FG entre 30-60 ml/min/1,73 m² o un cociente albúmina-creatinina en orina > 30 mg/g).
- Pacientes con DM tipo 2 e IC, sobretodo ICFeR, para reducir la hospitalización, MACE y la muerte CV.

Como prevención para la progresión de la ERC, hospitalización por IC, MACE y muerte CV en pacientes con DM tipo 2 con ERC

Conclusiones



Figura 4. algoritmo tratamiento DM y comorbilidades



1. La DM es una enfermedad de creciente prevalencia e incidencia, asociada muy frecuentemente a IC.

2. Diversos estudios de seguridad CV han demostrado que los iSGLT2 constituyen la mejor opción terapéutica en aquellos pacientes con DM tipo 2 que hayan sufrido o no eventos ateroscleróticos, ERC e IC. Esto se debe a que son los únicos fármacos que han conseguido reducir la muerte por causa CV (38%) y el número de hospitalizaciones por IC (35%) por su mecanismo de acción glucosúrico, los iSGLT2 son capaces de disminuir la presión arterial y la pérdida de peso sin provocar hipoglucemias habitualmente. Asimismo, estos beneficios han sido demostrados en pacientes con IC independientemente de la presencia de DM.

3. Deben asociarse a medidas higiénico-dietéticas y metformina cuando fracasen como terapia inicial. También pueden asociarse a insulina si el tratamiento con ésta es insuficiente.

4. Es importante valorar la función renal previa al inicio del tratamiento con iSGLT2 y durante el mismo de forma periódica, así como los posibles efectos adversos como las infecciones genitourinarias y ulceraciones del pie.

5. Por todo ello, podemos concluir que estos fármacos auguran un futuro muy prometedor basándonos en la evidencia obtenida hasta la fecha.

Referencias

1. Formiga F, Camafort M, Carrasco Sánchez FJ. Heart failure and diabetes: The confrontation of two major epidemics of the 21st century. *Rev Clínica Esp Engl Ed.* marzo de 2020;220(2):135-8.
2. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* mayo de 2018;20(5):853-72.
3. Saldarriaga-Giraldo C, Navas V, Morales C. De la diabetes a la insuficiencia cardiaca ¿Existe la miocardiopatía diabética? *Rev Colomb Cardiol.* marzo de 2020;27:12-6.
4. Bell DSH, Goncalves E. Heart failure in the patient with diabetes: Epidemiology, aetiology, prognosis, therapy and the effect of glucose-lowering medications. *Diabetes Obes Metab.* junio de 2019;21(6):1277-90.
5. Alarco W. Diabetes e Insuficiencia Cardíaca. *Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc.* 3 de mayo de 2020;1(1):6-14.



6. Fitchett DH, Udell JA, Inzucchi SE. Heart failure outcomes in clinical trials of glucose-lowering agents in patients with diabetes. *Eur J Heart Fail.* enero de 2017;19(1):43-53.
7. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* febrero de 2020;43(2):487-93.
8. Zelniker TA, Braunwald E. Cardiac and Renal Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 9 de octubre de 2018;72(15):1845-55.
9. Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R, DeFronzo RA. SGLT2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: Lessons Learned From the EMPA-REG OUTCOME Study. *Diabetes Care.* mayo de 2016;39(5):717-25.
10. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A “Thrifty Substrate” Hypothesis. *Diabetes Care.* julio de 2016;39(7):1108-14.
11. 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.* 17 de agosto de 2017;377(7):644-57.
12. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, Mahaffey KW, Fulcher G, Meininger G, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* marzo de 2017;19(3):387-93.
13. 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.* 13 de junio de 2019;380(24):2295-306.
14. 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.* 24 de enero de 2019;380(4):347-57.
15. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 5 de marzo de 2020;382(10):972-3.
16. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. 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. *The Lancet.* enero de 2019;393(10166):31-9.



17. Kaplan A, Abidi E, El-Yazbi A, Eid A, Booz GW, Zouein FA. Direct cardiovascular impact of SGLT2 inhibitors: mechanisms and effects. *Heart Fail Rev.* mayo de 2018;23(3):419-37.
18. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, Preiss D, McMurray JJ. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia.* julio de 2016;59(7):1333-9.
19. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Circulation.* 24 de octubre de 2017;136(17):1643-58.
20. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zannad F. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure: Proposal of a Novel Mechanism of Action. *JAMA Cardiol.* 1 de septiembre de 2017;2(9):1025.
21. Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation.* 6 de septiembre de 2016;134(10):752-72.
22. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RCI, Fiolet JWT, Stienen GJM, Coronel R, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia.* marzo de 2017;60(3):568-73.
23. Lahnwong S. Potential mechanisms responsible for cardioprotective effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. 2018;17.
24. Wu JHY, Foote C, Blomster J, Toyama T, Perkovic V, Sundström J, et al. 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.* mayo de 2016;4(5):411-9.
25. Kluger AY, Tecson KM, Lee AY, Lerma EV, Rangaswami J, Lepor NE, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors on cardiorenal outcomes. *Cardiovasc Diabetol.* diciembre de 2019;18(1):99.
26. Sinha B, Ghosal S. Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, GLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. *Diabetes Res Clin Pract.* abril de 2019;150:8-16.
27. Yang Y, Chen S, Pan H, Zou Y, Wang B, Wang G, et al. Safety and efficiency of SGLT2 inhibitor combining with insulin in subjects with diabetes. 2017;9.



-
28. Garg SK, Henry RR, Banks P, Buse JB, Davies MJ, Fulcher GR, et al. Effects of Sotagliflozin Added to Insulin in Patients with Type 1 Diabetes. N Engl J Med. 14 de diciembre de 2017;377(24):2337-48.