

Protección cardiovascular con iSGLT-2

Ana Cebrián Cuenca

Médico de familia del Centro de Salud Cartagena Casco Antiguo, Cartagena, Murcia

RESUMEN

En este artículo repasamos de forma exhaustiva los principales estudios que muestran el beneficio cardiorenal de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) y el protagonismo que están cogiendo en todas las guías de práctica clínica (GPC), tanto en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) como en el manejo del paciente cardiorenal.

Palabras clave: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, protección cardiovascular, protección cardiorenal, diabetes mellitus tipo 2.

Keywords: SGLT2 inhibitors, cardiovascular protection, Cardiorenal protection, type 2 diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

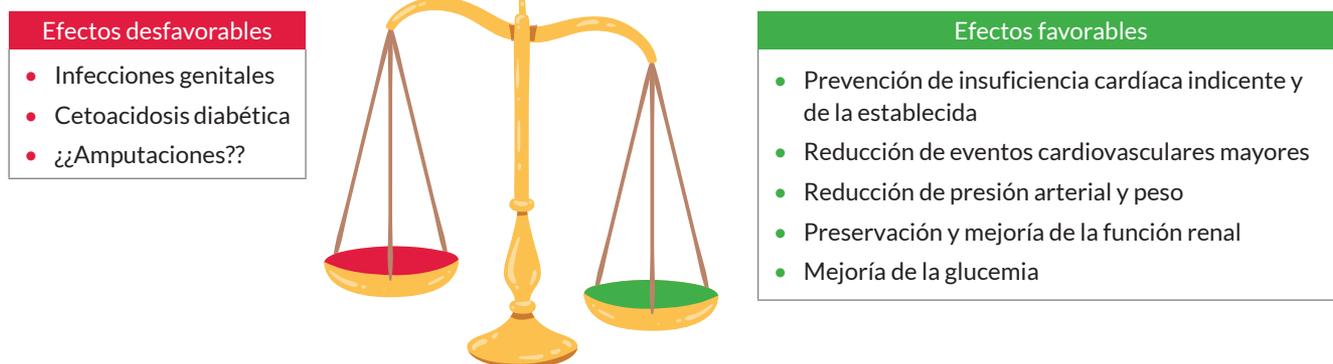
Desde los ensayos clínicos de seguridad cardiovascular, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), han mostrado, de forma consistente, una reducción de los eventos adversos cardiovasculares y renales. Entre los mecanismos que presentan los iSGLT-2, destacan su hipoglucemiante (la hemoglobina glicada [HbA1c] disminuye entre 0,6 %-1 %) a través de sus efectos glucosúricos y otros efectos metabólicos que podrían mediar su beneficio cardiovascular: reducción del peso corporal (2 a 4 kg), disminución de la presión arterial sistólica (2 a 6 mmHg), preservación de la función renal (enlentecimiento del deterioro de la función renal y reducción de la albuminuria),

reducción de la masa ventricular izquierda y enlentecimiento del aumento del NT-proBNP y la troponina I.¹

Desde el punto de vista de los efectos secundarios, lo más frecuente sería la aparición de infecciones micóticas genitales y con mucha menor frecuencia, la cetoacidosis diabética.

Como se muestra en la Figura 1, entre los efectos beneficiosos de los iSGLT-2, destacan la prevención de insuficiencia cardíaca, la reducción de eventos mayores cardiovasculares, la reducción de la presión arterial y del peso, la preservación de la función renal y la mejora de control glucémico².

Figura 1. Efectos favorables y desfavorables cardio-reno-metabólicos de los iSGLT-2.



Fuente: Adaptada de Zelniker *et al.*¹

En este artículo repasaremos las principales evidencias en protección cardiorenal de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2).

BENEFICIO CARDIORRENAL DE LOS iSGLT-2 MOSTRADO EN ENSAYOS CLÍNICOS

El estudio EMPA-REG OUTCOME, ensayo doble ciego y aleatorizado con placebo, estudió la eficacia de empagliflozina en 7.020 pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida (prevención secundaria). Este fue el primer estudio en demostrar la eficacia cardiovascular, con una reducción del 14 % en el combinado infarto de miocardio (IAM), ictus y mortalidad cardiovascular. Además, mostró una reducción del 32 % en la mortalidad por todas las causas, 38 % en mortalidad cardiovascular y un 32 % de reducción de la hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC).³

El segundo iSGLT-2 en mostrar seguridad cardiovascular fue la canagliflozina. En su estudio CANVAS, con 10.142 pacientes, con un 65,6 % con historia de enfermedad cardiovascular

(prevención secundaria), mostró una reducción del 14 % del combinado de eventos cardiovasculares, al igual que un 33 % de reducción de la hospitalización por IC. No se alcanzó una reducción significativa de la mortalidad por todas las causas.⁴ En un estudio en vida real recientemente publicado por un grupo español⁵, que evalúa la eficacia y la tolerabilidad de la intensificación de la dosis de canagliflozina de 100 mg/día a 300 mg/día en pacientes con DM2, el cambio a canagliflozina 300 dio lugar a una reducción significativa de la HbA1c (6 meses: -0,33 %; $p < 0,0001$) y del peso (6 meses: -1,8 kg; $p < 0,0001$). La proporción de pacientes que alcanzaron una HbA1c < 7 % aumentó del 26,7 % con canagliflozina 100 al 51,6 % con canagliflozina 300 ($p < 0,0001$). Además, se observaron mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas, la presión arterial (PA), las enzimas hepáticas y la albuminuria. Concluyen que la intensificación del tratamiento con canagliflozina 300 en vida real da lugar a reducciones significativas y clínicamente relevantes de la glucemia basal en ayunas, la HbA1c, el peso y la PA en pacientes con DM2.

Dapagliflozina publicó después su estudio DECLARE-TIMI 58, con 17.160 pacientes incluidos, con un 41 % con

Tabla 1. Estudios de seguridad CV de los iSGLT-2.

	Estudio			
	EMPA-REG ¹	CANVAS ²	DECLARE ³	VERTIS ⁴
	Empagliflozina	Canagliflozina	Dapagliflozina	Ertugliflozina
3pt MACE	0,86 0,74-0,99	0,86 0,75-0,97	0,93 0,84-1,03	0,97 0,85-1,11
Muerte CV	0,62 0,49-0,77	0,87 0,72-1,06	0,98 0,82-1,17	0,92 0,77-1,11
IAM no fatal	0,87 0,70-1,09	0,85 0,69-1,05	0,89 0,77-1,01	1,00 0,86-1,27
Ictus no fatal	1,24 0,92-1,67	0,90 0,71-1,15	1,01 0,84-1,21	1,00 0,76-1,32
Hospitalización por IC	0,65 0,50-0,85	0,67 0,52-0,87	0,73 0,61-0,88	0,70 0,54-0,90
Muerte por cualquier causa	0,68 0,57-0,82	0,87 0,74-1,01	0,93 0,82-1,04	
Muerte CV u hospitalización por IC			0,83 objetivo primario 0,73-0,95	0,88 0,75-1,03
Objetivo renal	0,54 0,40-0,75	0,60 0,47-0,77	0,53 0,43-0,66	0,81 0,64-1,03

1. N Engl J Med 2015; 373:2117-2128. 2. N Engl J Med 2017; 377:644-657. 3. N Engl J Med 2018; 10 october. 4. N Engl J Med 2020; 383(15):1425-1435. MACE: muerte CV, IAM no fatal o AVC no fatal.

Fuente: Elaboración de Joan Barrot.

enfermedad cardiovascular establecida (prevención secundaria). En este, dapagliflozina redujo de forma significativa el combinado de mortalidad cardiovascular y hospitalización por IC, no fue inferior en el combinado de IAM, ictus y mortalidad cardiovascular y no redujo la mortalidad por todas las causas.⁶

Mientras que EMPA-REG OUTCOME se centró exclusivamente en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, tanto CANVAS como DECLARE-TIMI 58 incluyeron un porcentaje considerable de pacientes sin historia de enfermedad aterosclerótica (prevención primaria), siendo del 34 % y 59 %, respectivamente.

En la Tabla 1, elaborada por nuestro compañero Joan Barrot, se muestran los resultados de estos estudios de seguridad cardiovascular (CV).

Los ensayos específicos de resultados renales han confirmado la acción nefroprotectora de los iSGLT-2 en diferentes valores de filtrado glomerular y albuminuria, incluso en pacientes con enfermedad renal crónica no diabética. Esta mejora en la función renal puede beneficiar indirectamente la función cardíaca, rompiendo el círculo vicioso cardiorenal relacionado con la DM2.

Respecto a los estudios centrados en eventos renales, el primero que publicó beneficio renal fue canagliflozina en su estudio CREDENCE. En él se incluyeron 4.401 pacientes con DM2, donde se comparó la eficacia de canagliflozina versus placebo y fue el primer estudio en tener un objetivo renal primario compuesto. Los pacientes incluidos presentaban TFGe de 30-90 ml/min/1,73 m² y albuminuria (índice de albumina creatinina mg/g > 300 hasta 5.000), en tratamiento a dosis óptimas de fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina. Se trató de un estudio en el que el objetivo primario compuesto fue: enfermedad renal terminal (diálisis, trasplante o TFGe mantenida < 15 ml/min/1,73 m²), duplicación de creatinina sérica respecto a valores iniciales o muerte por causa renal o CV. El estudio fue interrumpido prematuramente debido a la eficacia observada con canagliflozina. Los resultados mostraron, tras un seguimiento de 2,6 años, que los pacientes tratados con canagliflozina redujeron en 34 % (HR: 0,66; IC del 95 %: 0,53 a 0,81; p < 0,001) el riesgo de presentar el objetivo renal compuesto, el riesgo de aumentar o duplicar los niveles de creatinina sérica y el riesgo de muerte por causa renal; y redujeron en un 32 % (HR: 0,68; IC del 95 %: 0,54 a 0,86; p = 0,002) el riesgo de enfermedad renal terminal. También se observó una reducción del riesgo de muerte por causa CV, infarto de miocardio o accidente vascular cerebral, así como

Tabla 2. Estudios renales de los iSGLT-2.

	Estudio			
	CREDENCE ¹	DAPA-CKD ²	SCORED ³	EMPA-KIDNEY ⁴
	Canagliflozina	Dapagliflozina	Sotagliflozina	Empagliflozina
Compuesto renal (creat/ERT)	0,70 0,59-0,82	0,61 0,58-0,72	0,71 0,46-1,08	0,72 0,64-0,82
Muerte CV	0,78 0,61-1,00	0,81 0,58-1,12	0,90 0,573-1,12	0,84 0,60-1,19
MCV o HIC	0,69 0,57-0,83	0,71 0,55-0,92	0,74 0,63-0,88	0,84 0,67-1,07
3 pt. MACE	0,80 0,67-0,95		0,77 0,65-0,91	
HIC	0,61 0,47-0,80		0,67 0,55-0,82	
Mortalidad por todas las causas	0,83 0,68-1,02	0,69 0,53-0,80	0,99 0,83-1,18	0,87 0,70-1,08
Mort renal, ERT o MCV	0,73 0,610-0,87	0,56 0,45-0,92		0,73 0,59-0,89

1. N Engl J Med 2019; 380(24):2295-2306. 2. N Engl J Med 2020; 383(15):1436-1446. 3. N Engl J Med 2021; 384(2):129-139. 4. N Engl J Med 2022; Nov 4.

ERT: enfermedad renal terminal; HIC: hospitalización por IC; MACE: muerte CV, IAM no fatal o AVC no fatal.

Fuente: Elaboración de Joan Barrot.

de hospitalización por IC. El estudio demostró que el uso de canagliflozina, conjuntamente con bloqueo a dosis óptimas del sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes con DM2 y ERC en estadios 2 a 3, ofrece un beneficio clínico significativo para prevención de eventos cardiorrenales.⁷

Posteriormente, se realizó el estudio DAPA-CKD que incluyó 4.304 pacientes con DM2 (68 % de la población del estudio), así como pacientes con ERC asociada a otras formas de enfermedad renal (32 % de la población del estudio), con TFGe de 25-75 ml/min/1,73 m² e índice de albúmina-creatinina de 200 mg/g a 5.000 mg/g, que fueron tratados con dapagliflozina o placebo. Los resultados mostraron que en pacientes con enfermedad renal, el objetivo renal compuesto (descenso sostenido de al menos el 50 % de la TFGe, ERC en estadio terminal o muerte por causa renal o CV) se redujo significativamente en los pacientes tratados con dapagliflozina comparado con los tratados con placebo (HR: 0,61; IC del 95 %: 0,51 a 0,72; p < 0,001)⁸.

Finalmente se publicó el estudio EMPA-KYDNEY con empagliflozina, donde se incluyeron pacientes con enfermedad renal crónica con una tasa de filtrado glomerular (TFGe) estimada de al menos 20 pero menos de 45 ml/min/1,73 m² o que tenían una TFGe de al menos 45, pero menos de 90 ml/min/1,73 m² con una relación albúmina/creatinina en orina (con albúmina medida en miligramos y creatinina medida en gramos) de al menos 200. Se incluyeron 6.609 pacientes, con una mediana de

dos años de seguimiento. La progresión de la enfermedad renal o la muerte por causas cardiovasculares se produjo en el 13,1 % en el grupo de empagliflozina versus el 16,9 % en el grupo de placebo (HR 0,72; IC del 95 %, 0,64 a 0,82; P < 0,001). Los resultados fueron consistentes entre los pacientes con o sin diabetes y entre los subgrupos definidos según los rangos de TFGe. La tasa de hospitalización por cualquier causa fue menor en el grupo de empagliflozina que en el grupo de placebo (coeficiente de riesgos instantáneos, 0,86; IC del 95 %, 0,78 a 0,95; p = 0,003), pero no hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto al resultado compuesto de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte por causas cardiovasculares (4,0 % en el grupo de empagliflozina y 4,6 % en el grupo de placebo) o muerte por cualquier causa (4,5 % y 5,1 %, respectivamente). Las tasas de acontecimientos adversos graves fueron similares en los dos grupos⁹.

En la Tabla 2, elaborada y cedida por nuestro compañero Joan Barrot, se muestran los resultados de estos estudios renales.

Por todo lo expuesto anteriormente, los iSGLT-2 han ido adquiriendo un merecido protagonismo en las guías de práctica clínica, de modo que la última en publicarse, la guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el manejo de enfermedad cardiovascular en los pacientes con diabetes, en su actualización 2023, recomienda el uso de iSGLT-2 en enfermedad aterosclerótica establecida, IC y enfermedad renal crónica.

Tabla 3. Recomendaciones en el manejo de pacientes con DM2 y ECV o ERC.

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
Se recomienda priorizar el uso de antidiabéticos con beneficio cardiovascular (CV) demostrado ^{ab} , seguido de antidiabéticos con seguridad CV demostrada ^c sobre otros que no hayan mostrado beneficio o seguridad CV	I	C
Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2		
Se recomienda el uso de iSGLT-2 con beneficio cardiovascular demostrado ^a en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica, independientemente de la HbA1c y del uso concomitante con otros antidiabéticos	I	A
Se recomienda un inhibidor de SGLT-2 (canagliflozina, empagliflozina o dapagliflozina) en pacientes con DM2 y ERC con un FGe ≥20 ml/min/1,73 m ² para reducir el riesgo de ECV e insuficiencia renal	I	A

^aEmpagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina, sotagliflozina. ^bLiraglutida, semaglutida subcutánea, dulaglutida, efpeglenatida. ^cMetformina, pioglitazona, iDPP-4 (sitagliptina, alogliptina, linagliptina), glimepirida.

DM2: diabetes mellitus 2, ERC: enfermedad renal crónica, ECV: enfermedad cardiovascular.

Fuente: ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA, on behalf of the American Diabetes Association. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S191-S202. doi: 10.2337/dc23-S011.

En el manejo de los pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida o alto o muy alto riesgo de enfermedad cardiovascular, recomienda el uso de empagliflozina, canagliflozina o dapagliflozina (grado de recomendación IA), para reducir el riesgo CV de los pacientes con DM2, independientemente del control glucémico.

En pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica, recomienda el uso de canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina para reducir el riesgo cardiovascular y renal, así como el fracaso renal. En la Tabla 3 se resumen las principales recomendaciones de la guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) respecto al uso de iSGLT-2 en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular (ECV) o enfermedad renal crónica (ERC).¹⁰

BIBLIOGRAFÍA

1. Zelniker T, Braunwald E, et al. Clinical Benefit of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Feb, 75(4):435-447. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.036>.
2. Wilding JPH, Evans M, Fernando K, Gorriz JL, Cebrián A, Diggle J, Hicks D, James J, Newland-Jones P, Ali A, Bain S, Da Porto A, Patel D, Viljoen A, Wheeler DC, Del Prato S. The Place and Value of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Evolving Treatment Paradigm for Type 2 Diabetes Mellitus: A Narrative Review. *Diabetes Ther.* 2022 May;13(5):847-872. doi: 10.1007/s13300-022-01228-w.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
4. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-57.
5. Gorgojo-Martínez JJ, Ferreira-Ocampo PJ, Galdón Sanz-Pastor A, Cárdenas-Salas J, Antón-Bravo T, Brito-Sanfiel M, Almodóvar-Ruiz F. Effectiveness and Tolerability of the Intensification of Canagliflozin Dose from 100 mg to 300 mg Daily in Patients with Type 2 Diabetes in Real Life: The INTENSIFY Study. *J Clin Med.* 2023 Jun 25;12(13):4248. doi: 10.3390/jcm12134248. PMID: 37445283; PMCID: PMC10342761.
6. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380:347-57.
7. Jardine MJ, Zhou Z, Mahaffey KW, Oshima M, Agarwal R, Bakris G, et al.; CREDENCE Study Investigators. Renal, cardiovascular, and safety outcomes of canagliflozin by baseline kidney function: A secondary analysis of the CREDENCE randomized trial. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(5):1128-39.
8. 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;383:1436-46.
9. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, Ng SYA, Sammons E, Zhu D, Hill M, Stevens W, Wallendszus K, Brenner S, Cheung AK, Liu ZH, Li J, Hooi LS, Liu W, Kadowaki T, Nangaku M, Levin A, Cherney D, Maggioni AP, Pontremoli R, Deo R, Goto S, Rossello X, Tuttle KR, Steubl D, Petrini M, Massey D, Eilbracht J, Brueckmann M, Landray MJ, Baigent C, Haynes R; the EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023 Jan 12;388(2):117-127. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.
10. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, Christodorescu RM, Crawford C, Di Angelantonio E, Eliasson B, Espinola-Klein C, Fauchier L, Halle M, Herrington WG, Kautzky-Willer A, Lambrinou E, Lesiak M, Lettino M, McGuire DK, Mullens W, Rocca B, Sattar N; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J.* 2023 Aug 25;ehad192. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192.