



# Revista Argentina de Cardiología Argentine Journal of Cardiology

SEPTIEMBRE 2023 | Vol. 91 SUPL. 6

ISSN 0034-7000

[www.sac.org.ar](http://www.sac.org.ar)

## Documento de posición sobre el efecto de los iSGLT2 sobre la presión arterial, el daño vascular, la enfermedad renal y el riesgo cardiovascular asociado



**SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA**

**SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES**

**SOCIEDAD ARGENTINA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

**SOCIEDAD ARGENTINA DE NEFROLOGÍA**



# REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

ORGANO CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

## COMITÉ EDITOR

### Director

JORGE THIENER  
Instituto Universitario CEMIC, CABA

### Director Adjunto

CLAUDIO C. HIGA  
Hospital Alemán, CABA

### Directores Asociados

ERNESTO DURONTO  
Fundación Favalaro, CABA  
DARÍO C. DI TORO  
Hospital Argerich, CABA  
WALTER M. MASSON  
Instituto Universitario Hospital Italiano,  
CABA  
JAVIER GUETTA  
Instituto Universitario CEMIC, CABA  
GASTÓN RODRÍGUEZ GRANILLO  
Instituto Médico ENER, Clínica La  
Sagrada Familia (CABA)  
LUCRECIA BURGOS  
ICBA, CABA

### Editor Consultor

HERNÁN C. DOVAL  
Instituto Universitario Hospital Italiano

### Delegado por la SAC

CHRISTIAN SMITH  
Hospital Felipe Arnedo, Clorinda,  
Formosa

### Editor de Ciencias básicas

BRUNO BUCHHOLZ  
Universidad de Buenos Aires

### Vocales

MARIANO FALCONI (Instituto  
Universitario Hospital Italiano, CABA)

SANDRA SWIESZKOWSKI (Hospital de  
Clínicas José de San Martín, CABA)

JOSÉ LUIS BARISANI (Hospital Presidente  
Perón, Avellaneda, Buenos Aires)

JORGE CARLOS TRAININI (Hospital  
Presidente Perón, Avellaneda,  
Buenos Aires)

GUILLERMO ERNESTO LINIADO  
(Hospital Argerich, CABA)

PABLO LAMELAS (ICBA, CABA)

MARIANO TREVISÁN (Sanatorio San  
Carlos, Bariloche, Río Negro)

BIBIANA MARÍA DE LA VEGA  
(Hospital Zenón Santillán, Universidad  
Nacional de Tucumán)

### Consultor en Estadística, Buenos Aires

JAVIER MARIANI  
Hospital El Cruce, Buenos Aires

### Coordinación Editorial

PATRICIA LÓPEZ DOWLING  
MARIELA ROMANO

## COMITÉ HONORARIO

MARCELO V. ELIZARI (ARGENTINA)

GUILLERMO KREUTZER (ARGENTINA)

JOSÉ NAVIA (ARGENTINA)

## COMITÉ EDITOR INTERNACIONAL

AMBROSIO, GIUSEPPE (ITALIA)

University of Perugia School of Medicine, Perugia

ANTZELEVITCH, CHARLES (EE.UU)

Masonic Medical Research Laboratory

BADIMON, JUAN JOSÉ (EE.UU)

Cardiovascular Institute, The Mount Sinai School of  
Medicine

BARANCHUK, ADRIÁN (CANADÁ)

Queen's University, Kingston

BAZÁN, MANUEL (CUBA)

INCOR, La Habana

BLANKSTEIN, RON

Harvard Medical School (EEUU)

BRUGADA, RAMÓN (ESPAÑA)

Cardiology Department, The Thorax Institute, Hospital

Clinic, University of Barcelona, Barcelona

CABO SALVADOR, JAVIER

Departamento de Ciencias de la Salud de la

Universidad de Madrid UDIMA (ESPAÑA)

CAMIM, JOHN (GRAN BRETAÑA)

British Heart Foundation, St. George's University of  
London

CARRERAS COSTA, FRANCESC (ESPAÑA)

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat

Autònoma de Barcelona

CHACHQUES, JUAN CARLOS (FRANCIA)

Pompidou Hospital, University of Paris Descartes,  
Paris

DEMARIA, ANTHONY N. (EE.UU)

UCSD Medical Center, San Diego, California

DI CARLI, MARCELO (EE.UU)

Harvard Medical School, Boston, MA

EVANGELISTA MASIP, ARTURO (ESPAÑA)

Instituto Cardiológico, Quirónsalud-Teknon, Barcelona

EZEKOWITZ, MICHAEL (EE.UU)

Lankenau Medical Center, Medical Science Building,  
Wynnewood, PA

FEIGENBAUM, HARVEY (EE.UU)

Indiana University School of Medicine, Indianapolis

FERRARI, ROBERTO (CANADÁ)

University of Alberta, Edmonton, Alberta

FERRARIO, CARLOS (EE.UU)

Wake Forest University School of Medicine, Winston-  
Salem

FLATHER, MARCUS (GRAN BRETAÑA)

Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust  
and Imperial College London

FUSTER, VALENTIN (EE.UU)

The Mount Sinai Medical Center, New York

GARCÍA FERNÁNDEZ, MIGUEL ÁNGEL (ESPAÑA)

Universidad Complutense de Madrid. Facultad de  
Medicina

JUFFÉ STEIN, ALBERTO (ESPAÑA)

Department of Cardiology, A Coruña University  
Hospital, La Coruña

KASKI, JUAN CARLOS (GRAN BRETAÑA)

St George's University of London, Cardiovascular

Sciences Research Centre, Cranmer Terrace, London

KHANDERIA, BIJOY (EE.UU)

Aurora Cardiovascular Services

KRUCOFF, MITCHELL W. (EE.UU)

Duke University Medical Center, Durham

LÓPEZ SENDÓN, JOSÉ LUIS (ESPAÑA)

Hospital Universitario La Paz, Instituto de

Investigación La Paz, Madrid

LUSCHER, THOMAS (SUIZA)

European Heart Journal, Zürich Heart House, Zürich,  
Switzerland

MARZILLI, MARIO (ITALIA)

Cardiothoracic Department, Division of Cardiology,  
University Hospital of Pisa

MAURER, GERALD (AUSTRIA)

Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I,  
Christian-Doppler-Klinik, Salzburg

MOHR, FRIEDRICH (ALEMANIA)

Herzzentrum Universität Leipzig, Leipzig

NANDA, NAVIN (EE.UU)

University of Alabama at Birmingham, Birmingham

NEUBAUER, STEFAN

University of Oxford and John Radcliffe Hospital  
(GRAN BRETAÑA)

NILSEN, DENNIS (NORUEGA)

Department of Cardiology, Stavanger University  
Hospital, Stavanger

PALACIOS, IGOR (EE.UU)

Massachusetts General Hospital

PANZA, JULIO (EE.UU)

MedStar Washington Hospital Center, Washington, DC

PICANO, EUGENIO (ITALIA)

Institute of Clinical Physiology, CNR, Pisa

PINSKI, SERGIO (EE.UU)

Cleveland Clinic Florida

RASTAN, ARDAWAN (ALEMANIA)

Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen

SERRUYS, PATRICK W.

Imperial College (GRAN BRETAÑA)

SICOURI, SERGE (EE.UU)

Masonic Medical Research Laboratory, Utica

THEROUX, PIERRE (CANADÁ)

University of Toronto, Ontario

TOGNONI, GIANNI (ITALIA)

Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro, Chieti

VENTURA, HÉCTOR (EE.UU)

Ochsner Clinical School-The University of  
Louisiana School of Medicine, New Orleans

WIELGOSZ, ANDREAS (CANADÁ)

University of Calgary, Calgary, Alberta

ZIPES, DOUGLAS (EE.UU)

Indiana University School of Medicine, Indianapolis

## SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

### COMISIÓN DIRECTIVA

#### Presidente

CLAUDIO R. MAJUL

#### Presidente Electo

VÍCTOR M. MAURO

#### Vicepresidente 1°

PABLO STUTZBACH

#### Vicepresidente 2°

BELÉN TINARI

#### Secretario

GABRIEL PEREA

#### Tesorero

HUGO SILVA

#### Prosecretario

SILVIA MAKHOUL

#### Protesorero

DIEGO PÉREZ DE ARENAZA

#### Vocales Titulares

MARCOS AMUCHÁSTEGUI

CAROLINA SALVATORI

OSCAR A. VOGELMANN

AGUSTINA AMENABAR

#### Vocal Suplentes

JORGELINA MEDUS

SEBASTIÁN GALDEANO

CHRISTIAN A. SMITH

GRACIELA I. BRUNA

#### Presidente Anterior

HÉCTOR A. DESCHLE

## Revista Argentina de Cardiología

La Revista Argentina de Cardiología es propiedad de la Sociedad Argentina de Cardiología.

ISSN 0034-7000 ISSN 1850-3748 versión electrónica - Registro de la Propiedad Intelectual en trámite

Full English text available. Indexada en SciELO, Scopus, Embase, LILACS, Latindex, Redalyc, Dialnet y DOAJ. Incluida en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas del CONICET.

### VOL 91 SUPLEMENTO 6 SEPTIEMBRE 2023

#### Dirección Científica y Administración

Azcuénaga 980 - (1115) Buenos Aires / Tel.: 4961-6027/8/9 / Fax: 4961-6020 / e-mail: revista@sac.org.ar / web site: www.sac.org.ar

Atención al público de lunes a viernes de 13 a 20 horas

## ÁREA DE CONSENSOS Y NORMAS

### **Director**

Sebastián Peralta<sup>MTSAC</sup>

### **Sub-Director**

Mario César Spennato<sup>MTSAC</sup>

### **Secretaria**

Milagros Seijó

### **Vocales**

Laura Antonietti<sup>MTSAC</sup>

Ariel Kraselnik

Santiago Lynch

Paola Rojas

### **Comité Asesor**

Maximiliano De Abreu<sup>MTSAC</sup>

Gustavo Giunta<sup>MTSAC</sup>

Ignacio Bluro<sup>MTSAC</sup>

*Las opiniones, pautas o lineamientos contenidos en los Consensos o Recomendaciones han sido diseñados y planteados en términos genéricos, a partir de la consideración de situaciones concebidas como un modelo teórico. Allí se describen distintas hipótesis alternativas para arribar a un diagnóstico, a la definición de un tratamiento y/o prevención de una determinada patología. De ningún modo puede interpretarse como un instructivo concreto ni como una indicación absoluta. La aplicación específica en el paciente individual de cualquiera de las descripciones generales obrantes en los Consensos o Recomendaciones dependerá del juicio médico del profesional interviniente y de las características y circunstancias que se presenten en torno al caso en cuestión, considerando los antecedentes personales del paciente y las condiciones específicas de la patología por tratar, los medios y recursos disponibles, la necesidad de adoptar medidas adicionales y/o complementarias, etc. La evaluación de estos antecedentes y factores quedará a criterio y responsabilidad del médico interviniente en la decisión clínica final que se adoptará.*

---

# EFFECTO DE LOS ISGLT2 SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL, EL DAÑO VASCULAR, LA ENFERMEDAD RENAL Y EL RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADO

## Coordinación general

Felipe Inserra

## Coordinadores por Sociedades

Ezequiel Forte (SAC), Alicia Elbert (SAD) Gabriel Waisman (SAHA), Carlos Castellaro (SAN)

## Autores

Ernesto A. Aiello (SAHA)

José Alfie (SAHA)

Florencia Aranguren (SAD)

Pablo Arias (SAD)

Carlos Buso (SAC)

Yanina Castaño (SAD)

Carlos Castellaro (SAN)

Alejandro De Cerchio (SAHA)

Marcelo Choi (SAHA)

Enrique Dorado (SAN)

Cristina Faingold (SAD)

Enrique Fairman (SAC)

León Ferder (SAN)

Ezequiel Forte (SAC)

Joaquín González (SAD)

Alicia Jawerbaum (SAD)

Augusto Lavallo Cobo (SAC)

Gustavo Lavenia (SAN)

Walter Manucha (SAC)

Diego Márquez (SAHA)

Guillermo D. Marziani (SAD)

Marcelo Orías (SAN)

Luciana González Paganti (SAN)

Daniel Piskorz (SAHA)

Luis María Pupi (SAHA)

Nicolás Renna (SAHA)

Diego H. Rigo (SAN)

Pablo Rodríguez (SAHA)

Guillermo Rosa Diez (SAN)

Martín Salazar (SAHA)

Emiliano Salmeri (SAC)

Hugo Sanabria (SAC)

Ramiro Sánchez (SAC)

Leonardo Sivak (SAN)

Paula Pérez Terns (SAC)

Hernán Trimarchi (SAN)

Fabiana Vázquez (SAD)

Diego Wappner (SAD)

Ezequiel J. Zaidel (SAC)

## Revisores externos

Claudio Majul (SAC), Isaac Sinay (SAD), Marcos Marín (SAHA), Carlos Bonanno (SAN)

## Coordinadora editorial

Patricia López Dowling

Los Coordinadores de este Documento de Posición quieren agradecer especialmente a cada uno de los revisores externos. Sus opiniones y expertas sugerencias lograron mejorar la manera en que los contenidos son mostrados. Aspiramos a que el Documento de Posición pueda ser de lectura comprensible y de utilidad para la práctica de una gran variedad de profesionales que puedan estar interesados en su lectura.

Este documento surge como iniciativa independiente de las respectivas sociedades y no contó con auspicio ni injerencias de la industria farmacéutica

Los autores recomiendan citar el artículo de esta forma:

Inserra F, Castellaro C, Elbert A, Forte E, Waisman G y cols. Documento de posición sobre el efecto de los iSGLT2 sobre la presión arterial, el daño vascular, la enfermedad renal y el riesgo cardiovascular asociado. Rev Argent Cardiol 2023;91 (Suplemento 6):1-18. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.s6>



# Índice

---

Pregunta 1: ¿Cuáles son los mecanismos metabólicos propuestos para la protección vascular, renal y del daño cardiovascular asociado a la enfermedad renal crónica de los iSGLT2? ....	1
Pregunta 2: ¿Qué mecanismos de protección vascular de los iSGLT2 tienen evidencia experimental? .....	3
Pregunta 3: ¿Qué mecanismos de protección renal de los iSGLT-2 tienen evidencia experimental? .....	5
Pregunta 4: ¿Qué mecanismos de protección cardiovascular con los iSGLT2 tienen evidencia experimental? .....	6
Pregunta 5: ¿Qué mecanismos de protección vascular con los iSGLT-2 tienen evidencia clínica? ¿Qué eventos vasculares reducen? .....	7
Pregunta 6: ¿Qué mecanismos de protección renal con los iSGLT2 tienen evidencia clínica? ¿Qué eventos renales reducen? .....	9
Pregunta 7: ¿Qué mecanismos de protección cardiovascular con los iSGLT-2 tienen evidencia clínica en pacientes con enfermedad renal crónica? ¿Qué eventos cardíacos reducen? .....	11
Pregunta 8: ¿Qué otras acciones sobre vías celulares y mitocondriales contribuyen a la protección tisular de los iSGLT2? Datos experimentales e información clínica en distintos órganos .....	13
Pregunta 9: ¿Qué cuestiones no están resueltas o tienen contrastes con los iSGLT-2? ¿Barreras para su uso y estrategias para salvarlas? .....	15
Pregunta 10: ¿Qué lugar les asignan las guías de diabetes, cardiovasculares y nefrológicas a los iSGLT2? .....	16

# Documento de posición sobre el efecto de los iSGLT2 sobre la presión arterial, el daño vascular, la enfermedad renal y el riesgo cardiovascular asociado

## INTRODUCCIÓN

Un nuevo y sorprendente paradigma se ha conformado con la llegada de las “gliflozinas”. Más allá de su acción antihiper glucémica, estos fármacos han impactado centralmente la terapéutica de las alteraciones cardio-vásculo-reno-metabólicas responsables de las enfermedades más prevalentes que abordamos en la práctica clínica. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) ayudan a controlar y reducir la progresión del daño de órgano blanco.

Las evidencias experimentales y clínicas que confirman las acciones protectoras cardíacas, renales y vasculares han sido abrumadoras en los últimos años. También han surgido otros beneficios inesperados de estos fármacos para entidades clínicas diversas. Los mecanismos de acción aún no están totalmente dilucidados, aunque rápidamente se ha ido sumando mayor comprensión al tema.

En la búsqueda de fármacos que mejoren el control glucémico sin incrementar el riesgo cardiovascular, este grupo farmacológico ha superado ampliamente su expectativa inicial. En prácticamente todos los órganos estudiados se ha mostrado protección. Eso solo puede entenderse si aceptamos que tienen como efecto principal la protección del funcionamiento celular y de la integridad de diversos tejidos que constituyen los órganos. Incluso se está pensando seriamente, sobre la base de evidencias experimentales, en prevención primaria de varias enfermedades frecuentes.

En esta Toma de Posición, cuatro de las Sociedades Médicas vinculadas con dichas temáticas se han puesto de acuerdo en plasmar el conocimiento de este esperanzador fenómeno generado por más de 7500 publicaciones aparecidas en los últimos diez años sobre el beneficio de las “gliflozinas”. Decidimos revisar de manera rigurosa las evidencias experimentales y los múltiples trabajos controlados que muestran sus efectos metabólicos, vasculares, cardíacos, renales y también celulares, incluyendo aspectos no resueltos y advertencias sobre las precauciones acerca de su uso.

Un coordinador general y uno por cada sociedad, junto a diez referentes y un revisor externo por cada una de ellas, un total de 50 profesionales, se ocuparán de responder las 10 preguntas acordadas sobre los aspectos centrales de estos fármacos.

### **Pregunta 1: ¿Cuáles son los mecanismos metabólicos propuestos para la protección vascular, renal y del daño cardiovascular asociado a la enfermedad renal crónica de los iSGLT2?**

*Autores: Luciana González Paganti (SAN); Cristina Faingold (SAD); Paula Pérez Terns (SAC); José Alfie (SAHA)*

Los iSGLT2 ejercen efectos protectores cardiorrenales a través de una serie de mecanismos posibles. Actúan inicialmente en el riñón, en el túbulo contorneado proximal (TCP), donde inhiben un 30-50% de la reabsorción de glucosa y de sodio, reduciendo así los niveles de glucosa plasmática. Sin embargo, la protección cardiorrenal podría responder a mecanismos pleiotrópicos, independiente de los beneficios metabólicos en la diabetes mellitus (DM), ya que la mejoría clínica ocurre tanto en personas con DM y enfermedad renal crónica (ERC) estadios 3 y 4, donde tienen un menor efecto glucosúrico, así como en personas sin DM.

**Reducción de la hiperfiltración glomerular e inhibición de la secreción de renina.** El efecto sobre la reabsorción de los iSGLT2 en TCP genera un incremento de la llegada de sodio a la mácula densa, restaurando el mecanismo alterado de retroalimentación tubuloglomerular. Como consecuencia, revierte el tono de la arteriola aferente de vasodilatación a vasoconstricción. (1) La mayor llegada de sodio a la mácula densa también inhibe la secreción de renina por las células yuxtaglomerulares adyacentes (2), lo cual dilata la arteriola eferente. La combinación de vasoconstricción aferente con dilatación eferente reduce la presión intraglomerular y la hiperfiltración.

**Activación de señales de supresión de energía celular y autofagia e inhibición de mecanismos inflamatorios.** Los iSGLT2 bloquean la reabsorción de glucosa desde el lado luminal de las células del TCP renal, con reducción de la glucosa intracelular disminuyendo la absorción de glucosa hacia la sangre por parte de los transportadores de glucosa (GLUT) tipo 2. A nivel cardíaco, los GLUT tipo 1 y GLUT tipo 4 que contienen los miocitos pueden bloquearse por interacción directa intracelular de los iSGLT2, contribuyendo a una menor entrada de glucosa en la célula. La caída de glucosa intracelular activa a la AMPK (*adenosine monophosphate-activated protein kinase*), la cual fosforila las proteínas que inhiben la señalización de mTORC1 (*mammalian target of rapamycin 1*). Actuando a semejanza de la privación energética, los iSGLT2 activan las SIRT (sirtuinas)

y el PGC1- $\alpha$  (*peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1- $\alpha$* ), y estimulan así la autofagia mejorando el funcionamiento celular, como se verá más adelante. (3)

**El aumento de eritropoyetina** por los iSGLT2 es un marcador de la activación de las vías de señalización de privación de nutrientes. Alternativamente, la interacción directa de los iSGLT2 con SIRT1 (sirtuin1) participa de la activación del HIF-2 $\alpha$  (hipoxia inducible factor-2 $\alpha$ ), contribuyendo al aumento en la producción de eritropoyetina. En promedio, el hematocrito aumenta entre 2 y 4% y varía de manera inversa con el grado de disfunción renal. El aumento del hematocrito contrarresta la contracción de volumen plasmático inicial derivada de la diuresis osmótica y la natriuresis. (4)

**Se postula que los iSGLT2 modifican la programación celular**, desde el programa de defensa propio de la DM, hacia el programa de latencia que remeda al estado de hibernación, en el cual el organismo almacena combustible, inhibe la tasa metabólica y reduce la secreción de insulina. La disminución de la insulinemia junto con el aumento del glucagón, activan la lipólisis, oxidación de ácidos grasos, aumentando la producción de cuerpos cetónicos. Los cuerpos cetónicos son un *supercombustible* que genera Trifosfato de Adenosina (ATP) de manera más eficaz que la glucosa o los ácidos grasos libres, lo cual representa un cambio fundamental del metabolismo energético de los órganos, incluidos el corazón y los riñones disfuncionales. (5)

Entre los mediadores del programa de latencia se encuentran el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) 21, la activación de FOXO 1 (*Forkhead box protein O1*), AMPK y el gen supresor de tumores p53. Este último promueve la detención del ciclo celular, reprime la transcripción de GLUT1 y GLUT4, disminuye la glucólisis, promueve la gluconeogénesis y activa la autofagia. El p53 es cofactor de PGC-1 $\alpha$  (*peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1  $\alpha$* ) en la activación de PPAR- $\gamma$  (*peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$* ). La activación de los PPAR- $\alpha$  induce la autofagia y la expresión de FGF21.(3)

**Inhibición de la actividad del intercambiador sodio/hidrógeno (NHE) en los cardiomiocitos.** La activación del intercambiador NHE conduce a la sobrecarga de Ca intracelular promoviendo el desarrollo de hipertrofia cardíaca, fibrosis, y disfunción contráctil. A pesar de que los SGLT2 no son detectables en cardiomiocitos, su inhibición reduce la actividad del cotransportador NHE tipo 1 en cardiomiocitos humanos en grado comparable al cariporide, contribuyendo a su mecanismo cardioprotector. (6)

**Reducción del estrés oxidativo, inflamación y fibrosis.** Los iSGLT2 disminuyen los marcadores inflamatorios circulantes y su expresión en tejidos. El aumento de la proporción intracelular AMP/ATP, activa la señalización de AMPK/NOS y aumenta el óxido nítrico (ON). La activación de AMPK favorece la actividad de la óxido nítrico sintetasa (NOS) e inhibe la activación de Rac1 y la translocación a la membrana de Rac1 y p47phox, disminuyendo la actividad de NADPH oxidasa y la producción de superóxido, atenuando la inflamación. Todo ello aumenta la biodisponibilidad de tetrahidrobiopterina, cofactor clave para el acoplamiento de NOS. La hiperglucemia estimula la señalización TGF- $\beta$ /Smad y la inhibición de la actividad de AMPK $\alpha$ , y aumenta en la secreción de colágeno por los fibroblastos, lo cual es revertido por los iSGLT2. Los iSGLT2 disminuyen el número de células M1 proinflamatorias y aumentan las M2, con acción antiinflamatoria. (7,8)

**Inhibición del sistema nervioso simpático.** El tratamiento con iSGLT2 generan una clara inhibición del sistema nervioso simpático que podría ser mediada por la disminución de insulinemia y el aumento de cuerpos cetónicos. (9)

**Disminución de la presión arterial (PA).** El efecto en la PA puede atribuirse a natriuresis o a leve disminución de peso. Asimismo, los efectos pleiotrópicos sobre la actividad neurohormonal, la rigidez arterial y la función endotelial podrían contribuir también al descenso de la misma. (10,11) Los iSGLT2 mejoran la rigidez arterial, reducen la actividad del sistema simpático que aumenta debido a la hiperglucemia y la hiperinsulinemia, mejoran el ritmo circadiano y la variabilidad de la PA, suprimen el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), reducen el estrés oxidativo y mejoran la disfunción endotelial. La disminución de la PA informada por los trabajos controlados aleatorizados, como en los de la vida real, osciló entre 3-5 mm Hg en la PA sistólica y ~ 2 mm Hg en la PA diastólica. Se debe tener en cuenta que, con los tratamientos antihipertensivos basales, la mayoría de los pacientes estaban con valores normales de PA al ingreso a los estudios, además no todos los pacientes eran hipertensos.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014;129:587-97. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081>.
2. Shin SJ, Chung S, Kim SJ, Lee EM, Yoo YH, Kim JW, et al. Effect of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, Dapagliflozin, on Renal Renin-Angiotensin System in an Animal Model of Type 2 Diabetes. *PLoSOne*. 2016;11:e0165703. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165703>.
3. Packer M. Critical Reanalysis of the Mechanisms Underlying the Cardiorenal Benefits of SGLT2 Inhibitors and Reaffirmation of the Nutrient Deprivation Signaling/Autophagy Hypothesis. *Circulation* 2022;146:1383-405. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061732>.
4. Theofilis P, Oikonomou E, Tsioufis K, Tousoulis D. Diabetes Mellitus and Heart Failure: Epidemiology, Pathophysiologic Mechanisms, and the Role of SGLT2 Inhibitors. *Life (Basel)* 2023;13:497. <https://doi.org/10.3390/life13020497>.
5. Kondo H, Akoumianakis I, Badi I, Akawi N, Kotanidis CP, Polkinghorne M, et al. Effects of canagliflozin on human myocardial redox signaling: Clinical implications. *Eur Heart J* 2021;42:4947-60. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab420>
6. Avogaro A, Fadini GP, Del Prato S. Reinterpreting Cardiorenal Protection of Renal Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors via Cellular Life History Programming. *Diab Care* 2020;43(3):501-7. <https://doi.org/10.2337/dc19-1410>.
7. Tuttle KR. Digging deep into cells to find mechanisms of kidney protection by SGLT2 inhibitors. *J Clin Invest* 2023;133:e167700. <https://doi.org/10.1172/JCI167700>.
8. Briasoulis A, Al Dhaybi O, Bakris GL. SGLT2 Inhibitors and Mechanisms of Hypertension. *Curr Cardiol Rep* 2018;20:1. <https://doi.org/10.1007/s11886-018-0943-5>.
9. Kim HK, Ishizawa R, Fukazawa A, Wang Z, Bezan Petric U, Hu MC, et al. Dapagliflozin Attenuates Sympathetic and Pressor Responses to Stress in Young Prehypertensive Spontaneously Hypertensive Rats. *Hypertension* 2022;79:1824-34. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19177>
10. Adam CA, Anghel R, Marcu DTM, Mitu O, Roca M, Mitu F. Impact of Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors on Arterial Stiffness and Vascular Aging-What Do We Know So Far? (A Narrative Review). *Life (Basel)* 2022;12:803. <https://doi.org/10.3390/life12060803>.
11. Trum M, Riechel J, Lebek S, Pabel S, Sossalla ST, Hirt S, et al. Empagliflozin inhibits Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger activity in human atrial cardiomyocytes. *ESC Heart Fail* 2020;7:4429-37. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13024>.

## Pregunta 2: ¿Qué mecanismos de protección vascular de los iSGLT2 tienen evidencia experimental?

*Autores: Ezequiel J. Zaidel (SAC), Ernesto A. Aiello (SAHA), Diego H. Rigo (SAN) y Pablo Arias (SAD)*

Se ha realizado una revisión de la bibliografía existente sobre protección vascular de los iSGLT2. Los resultados fueron agrupados en función del lecho vascular evaluado y las acciones farmacológicas a nivel endotelial y del músculo liso. También se evaluaron los efectos indirectos y los potenciales efectos directos.

**Efectos en la vasculatura arterial sistémica:** la empagliflozina demostró reducción de la presión diastólica en modelos murinos (1,2), mediante vasodilatación (reducción de las concentraciones de sodio y calcio intracelular en las células musculares lisas vasculares) (3), reducción de la disfunción endotelial, incremento de óxido nítrico (ON), reducción del estrés oxidativo e inflamación (4) y la consecuente mejoría en la rigidez arterial. (5)

**Efectos en la aterosclerosis:** los iSGLT2 presentarían efectos antiaterogénicos, principalmente mediante vías de señalización de los macrófagos-células espumosas. Las acciones antiateroscleróticas clínicas son descriptas en otra pregunta.

**Efectos de iSGLT2 en microvasculatura renal:** incrementan la expresión de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), con reducción de la fibrosis intersticial. (6)

**Efectos en la hipertensión pulmonar:** se observó una reducción de las presiones pulmonares, así como remodelado vascular positivo y efectos benéficos en el ventrículo derecho. (7,8)

**Acciones farmacológicas a nivel vascular de los iSGLT2:** una revisión sistemática de estudios preclínicos publicados (9), halló 18 estudios de modelos animales y 9 estudios *in vitro*. Ellos sugieren que los iSGLT2 provocan beneficios cardiovasculares “off-target” al modular la activación de células endoteliales (CE) vasculares y mejorar la disfunción endotelial. Los estudios *ex vivo* e *in vitro* respaldan un posible efecto de clase de los iSGLT2. Se han observado también efectos antiinflamatorios vasculares independientes de su efecto hipoglucemiante. Dicho metanálisis no dilucida entre un efecto directo a nivel endotelial o del músculo liso, o si los efectos son secundarios. Otro estudio realizado en células de cordón umbilical humanas *ex vivo* confirmó un efecto sobre CE (10), que podría suponer: que existan receptores SGLT2 en las CE humanas, o que los iSGLT2 se unan a otros sitios celulares, o ambas posibilidades. En función de ello, una de las posibles dianas evaluadas es el intercambiador sodio/hidrógeno (NHE), implicado en la patogénesis de diversas enfermedades cardiovasculares. La inhibición del NHE por iSGLT2 podría ser protectora en diversas patologías cardiovasculares.

Se ha demostrado vasodilatación de arterias coronarias de corazón aislado luego de 30 minutos de tratamiento con empagliflozina y canagliflozina. (11) Dado que el bloqueo del NHE endotelial, con el antagonista específico



cariporide, revierte el aumento del calcio intracelular, la expresión reducida de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y la producción reducida de ON de CE, la vasodilatación coronaria inducida por los iSGLT2 podría estar relacionada con el bloqueo del NHE. Otros estudios mostraron que los iSGLT2 inhiben NHE con el consecuente incremento de ON. A nivel renal, se observó un efecto en los NHE3 directamente a nivel tubular. (12,13)

### Presencia de SGLT2 a nivel vascular y potenciales efectos directos

Diversos investigadores han propuesto que los beneficios observados en los ensayos clínicos podrían atribuirse a efectos directos. En dicho sentido, una revisión sistemática publicada recientemente (14) resume la existencia de SGLT2 en diferentes células vasculares: La expresión de SGLT2 se detecta en cultivos de CE humanas de cordón umbilical, de aorta, y de arteria coronaria humana. Los transportadores parecen funcionales. (15,16) En modelos animales se detectó SGLT2 funcional en endotelio coronario, periférico y aórtico. (17,18)

En las células del músculo liso vascular murinas (19) y humanas (20) también se comprobó la presencia de SGLT2.

Interpretación de los resultados: los iSGLT2 producen protección vascular.

- El grado de certeza acerca de sus efectos indirectos es elevado en cuanto a los efectos vasodilatadores, anti-inflamatorios, reducción de radicales libres y rigidez vascular. La inhibición del SGLT2 a nivel renal, con la consecuente natriuresis y glucosuria, provocaría activación de diferentes vías relacionadas con la protección celular, y uno de los mediadores potenciales es el intercambiador NHE.
- Los beneficios vasculares de los iSGLT2 se observaron en diferentes lechos (periférico, renal, coronario, aorta, y pulmonar) y con todos los iSGLT2 (efecto de clase).
- En los últimos años se incrementó la evidencia acerca de los efectos directos en las células endoteliales y del músculo liso vascular de diferentes órganos. Sin embargo, su papel en la enfermedad vascular no está del todo dilucidada.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Dimitriadis GK, Nasiri-Ansari N, Agrogiannis G, Kostakis ID, Randeve MS, Nikiteas N, et al. Empagliflozin improves primary haemodynamic parameters and attenuates the development of atherosclerosis in high fat diet fed APOE knockout mice. *Mol Cell Endocrinol* 2019;494:110487. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110487>.
2. Younis F, Leor J, Abassi Z, Landa N, Rath L, Hollander K, et al. Beneficial Effect of the SGLT2 Inhibitor Empagliflozin on Glucose Homeostasis and Cardiovascular Parameters in the Cohen Rosenthal Diabetic Hypertensive (CRDH) Rat. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2018;23:358-71 <https://doi.org/10.1177/1074248418763808>.
3. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces blood pressure and body weight while preserving kidney function. *Kidney Int* 2014;85:962-71. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.380>.
4. Solini A, Giannini L, Seghieri M, Vitolo E, Taddei S, Ghiadoni L, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index, and increases natriuresis in healthy sprague-dawley rats. A cardiovascular magnetic resonance study. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:6. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0498-x>.
5. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: A state-of-the-art review. *Diabetologia* 2018;61:2108-17. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4690-1>.
6. Zhang Y, Nakano D, Guan Y, Hitomi H, Uemura A, Masaki T, et al. A sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor attenuates renal capillary injury and fibrosis by a vascular endothelial growth factor-dependent pathway after renal injury in mice. *Kidney Int* 2018;94:524-35. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.05.002>
7. Nassif ME, Qintar M, Windsor SL, Jermyn R, Shavelle DM, Tang F, et al. Empagliflozin Effects on Pulmonary Artery Pressure in Patients with Heart Failure: Results from the EMBRACE-HF Trial. *Circulation* 2021;143:1673-86. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052503>.
8. Chowdhury B, Luu AZ, Luu VZ, Kabir MG, Pan Y, Teoh H, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces mortality and prevents progression in experimental pulmonary hypertension. *Biochem Biophys Res Commun* 2020;524:50-6. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.01.015>.
9. Alshnbari AS, Millar SA, O'Sullivan SE, Idris I. Effect of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Endothelial Function: A Systematic Review of Preclinical Studies. *Diabetes Ther* 2020;11:1947-63. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00885-z>.
10. Mone P, Varzideh F, Jankauskas SS, Pansini A, Lombardi A, Frullone S, et al. SGLT2 Inhibition via Empagliflozin Improves Endothelial Function and Reduces Mitochondrial Oxidative Stress: Insights From Frail Hypertensive and Diabetic Patients. *Hypertension* 2022;79:1633-43. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19586>.
11. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, Schumacher CA, Fiolet JW, Koeman A, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na(+)/H(+) exchanger, lowering of cytosolic Na(+) and vasodilation. *Diabetologia* 2018;61:7226. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4509-7>
12. Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, Yamajuku D, Kihara R, Hayashizaki Y, et al. Effects of SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic steatosis, oxidative stress, inflammation, and obesity in type 2 diabetic mice. *Eur J Pharmacol* 2013;715:246-55. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.06.020>.
13. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*. 2017;60:215-25. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4159-3>.
14. Durante W, Behnammanesh G, Peyton KJ. Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors on Vascular Cell Function and Arterial Remodeling. *Int J Mol Sci* 2021;22:8786. <https://doi.org/10.3390/ijms22168786>.

15. Juni RP, Al-Shama R, Kuster DW, van der Velden J, Hamer HM, Vervloet MG, et al. Empagliflozin restores chronic kidney disease-induced impairment of endothelial regulation of cardiomyocyte relaxation and contraction. *Kidney Int* 2021;99:1088-101. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.12.013>.
16. Ortega R, Collado A, Selles F, Gonzalez-Navarro H, Sanz MJ, Real JT, et al. SGLT-2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) Inhibition Reduces Ang II (Angiotensin II)-Induced Dissecting Abdominal Aortic Aneurysm in ApoE (Apolipoprotein E) Knockout Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;39:1614-28. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312659>.
17. Khemais-Benkhiat S, Belcastro E, Idris-Khodja N, Park SH, Amoura L, Abbas M, et al. Angiotensin II-induced redox-sensitive SGLT1 and 2 expression promotes high glucose-induced endothelial cell senescence. *J Cell Mol Med* 2020;24:2109-22. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14233>.
18. El-Daly M, Pulakazhi Venu VK, Saifeddine M, Mihara K, Kang S, Fedak PW, et al. Hyperglycaemic impairment of PAR2-mediated vasodilation: Prevention by inhibition of aortic endothelial sodium-glucose-co-Transporter-2 and minimizing oxidative stress. *Vascul Pharmacol* 2018;109:56-71. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.06.006>.
19. Sukhanov S, Higashi Y, Yoshida T, Mummidi S, Aroor AR, Jeffrey Russell J, et al. The SGLT2 inhibitor Empagliflozin attenuates interleukin-17A-induced human aortic smooth muscle cell proliferation and migration by targeting TRAF3IP2/ROS/NLRP3/Caspase-1-dependent IL-1 $\beta$  and IL-18 secretion. *Cell Signal* 2021;77:109825. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109825>.
20. Takahashi H, Nomiyama T, Terawaki Y, Horikawa T, Kawanami T, Hamaguchi Y, et al. Combined treatment with DPP-4 inhibitor linagliptin and SGLT2 inhibitor empagliflozin attenuates neointima formation after vascular injury in diabetic mice. *Biochem Biophys Res* 2019;18:100640. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2019.100640>

### Pregunta 3: ¿Qué mecanismos de protección renal de los iSGLT-2 tienen evidencia experimental?

*Autores: Joaquín González (SAD), Carlos Buso (SAC), Luis María Pupi (SAHA) y Marcelo Orías (SAN)*

En condiciones normales, la glucosuria es nula debido a la acción de los transportadores SGLT, cuyo mecanismo de acción es captar glucosa y sodio del extracelular y liberarlos en el intracelular, en proporción 1:1. Existen transportadores SGLT1 y SGLT2. Los SGLT2 se ubican en el segmento S1 del túbulo contorneado proximal (TCP) y son responsables de aproximadamente el 90% de la reabsorción renal de glucosa, mientras que los SGLT1 se ubican más distales en el segmento S2/S3 del TCP y reabsorben ~ del 10% restante de la glucosa filtrada. (1)

A mayores niveles glucémicos, aumenta la cantidad de glucosa filtrada, y consecuentemente la tasa de reabsorción aumenta progresivamente hasta un cierto punto conocido como capacidad máxima de reabsorción de glucosa (T<sub>máx</sub>). En la diabetes mellitus (DM) se da una respuesta adaptativa, incrementándose la T<sub>máx</sub> como consecuencia de la estimulación del SGLT2, que aumentan su expresión más de tres veces, por lo tanto aumenta la capacidad renal de reabsorción de sodio y glucosa. (2,3)

En el aparato yuxtaglomerular, las células de la mácula densa liberan ATP al intersticio de manera proporcional a la concentración de Cloruro de Sodio (ClNa). La adenosina derivada del ATP es mediador de la regulación de la retroalimentación tubuloglomerular. La reducción del sodio en el túbulo contorneado distal (TCD) producida por el aumento de SGLT2 en pacientes con DM reduce la liberación de adenosina y consecuentemente se dilata la arteriola aferente, aumentando la presión intraglomerular y generándose hiperfiltración. Los iSGLT2 al aumentar la llegada de sodio al TCD reducen la liberación de adenosina, se contrae la arteriola aferente y de esta manera se corrige la hiperfiltración. (4) Así, el aumento de aporte de sodio al TCD, consecuencia del bloqueo SGLT2, contrarresta la hiperfiltración y la hipertensión glomerular características de la DM. (5) El bloqueo SGLT2 produce vasoconstricción aferente con disminución de la presión intraglomerular y caída del filtrado glomerular (FG) de 4-6 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. (6) Debemos destacar que, a pesar de la caída inicial del FG, los fenómenos hemodinámicos derivan en disminución de la albuminuria y una atenuación en la progresión de la enfermedad renal en el seguimiento, según se verá más adelante.

Los iSGLT2 poseen efecto uricosúrico a través de su acción sobre la isoforma b del transportador SLC2A9. (7) Además, los iSGLT2 favorecen la uricosuria por aumento de la expresión de GLUT tipo 9 y por efectos indirectos en la acción de los transportadores de urato tipo 1 (URAT1). (8)

En los seres humanos se ha demostrado la presencia de SGLT1 en la mácula densa. En modelos animales, el aumento del aporte de glucosa tubular es censado por SGLT1, el cual aumenta la expresión de NOS tipo 1, incrementando el ON y provocando así la dilatación de la arteriola aferente. (9) La reducción en el FG también reduce el transporte tubular y la consecuente demanda metabólica, lo que permite mejorar la oxigenación cortical renal. A su vez, el bloqueo SGLT2 desplaza la reabsorción de sodio y glucosa a la médula renal, lo cual induce aumento del consumo de oxígeno medular, favoreciendo la liberación del factor inducible por hipoxia (HIF-1 y HIF-2) que provoca el aumento de la eritropoyetina, lo cual mejora la oxigenación cortical y también del resto de los tejidos. (10)

En orina de modelos murinos con DM se observa un índice lactato/piruvato, que refleja un aumento de glucólisis mitocondrial especialmente a nivel del TCP. Esto revierte con el uso de iSGLT2, dado que favorecen una distribución más uniforme de la carga metabólica entre corteza y médula renal. (11)

En animales diabéticos se pierde el balance entre los procesos de fisión y fusión mitocondrial que se asocian a alteraciones en la función de las mitocondrias. El proceso suele llevar a la pérdida de integridad de la membrana

de la organela y fragmentación mitocondrial. Los procesos de fusión mitocondrial dependen de la mitofusina 1 o 2, de una proteína llamada Opa1, de la generación de radicales libres de oxígeno (ROS) y de factor de crecimiento tumoral  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), los cuales modifican su expresión en DM condicionando apoptosis celular. Varios estudios con diferentes iSGLT2 han mostrado restaurar la expresión de estos mediadores disminuyendo el proceso de apoptosis celular (12)

La menor reabsorción de sodio y glucosa por iSGLT2 en el TCP reduce la actividad ATPasa y la conversión de ATP a adenosina difosfato (ADP). Como vimos, hay menores concentraciones de glucosa intracelular que activan la AMPK, que fosforila las proteínas reguladoras que inhiben la señalización de mammalian target of rapamycin (mTORC1). La supresión de mTORC1 reduce la expresión de mediadores inflamatorios, la glucólisis y consecuentemente la lesión renal. (13)

## BIBLIOGRAFÍA

1. Elbert A. Diabetes y riñón, enfoque transdisciplinario. Buenos Aires: Ediciones Journal; 2022. Cap. 9, pp. 205-9.
2. Vlotides G, Mertens PR. Sodium-glucose cotransport inhibitors: mechanisms, metabolic effects and implications for the treatment of diabetic patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1272-6. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu299>
3. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int* 2018;94:26-39. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.027>
4. Vallon V, Schroth J, Satriano J, Blantz RC, Thomson SC, Rieg T, et al. Adenosine A1 receptors determine glomerular hyperfiltration and the salt paradox in early streptozotocin diabetes mellitus. *Nephron Physiol* 2009;111:30-8. <https://doi.org/10.1159/000208211>
5. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, et al. Renal Hemodynamic Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2014;129:587-97. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081>
6. Meraz-Muñoz AY, Weinstein J, Wald R. eGFR Decline after SGLT2 Inhibitor Initiation: The Tortoise and the Hare Reimagined. *Kidney360* 2021;2:1042-7. <https://doi.org/10.34067/KID.0001172021>
7. Hussain M, Elahi A, Hussain A, Iqbal J, Akhtar L, Majid A. Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT-2) Attenuates Serum Uric Acid (SUA) Level in Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res* 2021;2021:9973862. <https://doi.org/10.1155/2021/9973862>
8. Novikov A, Fu Y, Huang W, Freeman B, Patel R, van Ginkel C, et al. SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019;316:F173-F185. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00462.2018>
9. Zhang J, Wei J, Jiang S, Xu L, Wang L, Cheng F, et al. Macula densa SGLT1-NOS1-tubuloglomerular feedback pathway, a new mechanism for glomerular hyperfiltration during hyperglycemia. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:57893. <https://doi.org/10.1681/ASN.2018080844>
10. Adam CA, Anghel R, Marcu DT, Mitu O, Roca M, Mitu F. Impact of Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors on Arterial Stiffness and Vascular Aging-What Do We Know So Far? (A Narrative Review). *Life (Basel)*. 2022;12:803. <https://doi.org/10.3390/life12060803>
11. Nespoux J, Vallon V. Renal effects of SGLT2 inhibitors: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2020;29:190-8. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000584>
12. Mima A. Mitochondria-targeted drugs for diabetic kidney disease. *Heliyon* 2022;8:e08878. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e08878>
13. Tuttle KR. Digging deep into cells to find mechanisms of kidney protection by SGLT2 inhibitors. *J Clin Invest* 2023;133:e167700. <https://doi.org/10.1172/JCI167700>

## Pregunta 4: ¿Qué mecanismos de protección cardiovascular con los iSGLT2 tienen evidencia experimental?

*Autores: Nicolás Renna (SAHA), Enrique Fairman (SAC) y Carlos Castellaro (SAN)*

La evidencia del beneficio de los iSGLT2 en los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), independientemente de la fracción de eyección o de la presencia de DM, es contundente. La pregunta intenta dilucidar a través de qué mecanismos se produce este beneficio. En otras secciones se han planteado mecanismos a nivel vascular, renal y sistémico, por lo que aquí nos centraremos específicamente en los efectos cardíacos.

### Remodelado ventricular

Los iSGLT2 favorecen el remodelado ventricular en pacientes con IC. Entre los pacientes con DM con disfunción sistólica, el estudio SUGAR DM (1) demostró reducción de volúmenes ventriculares, medidos por resonancia magnética (RM) cardíaca. El estudio EMPA TROPISM (2) demostró también por RM cardíaca que empagliflozina reduce volúmenes y masa ventricular en pacientes con deterioro de la función ventricular sin DM.

### Inhibición del intercambiador NHE

La evidencia de la acción descrita de iSGLT2 sobre el intercambiador NHE no es homogénea. La inhibición del mencionado intercambiador reduciría los efectos tóxicos intracelulares que puede producir el exceso de  $\text{Na}^+$  a nivel intracelular del cardiomiocito y a la vez contribuye a disminuir la concentración intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$  a dicho nivel. Si bien el efecto sobre NHE tipo 1 ha sido descrito, existen dudas sobre cuál es la real importancia que tienen los iSGLT2 sobre este mecanismo. (3)

### Producción de cuerpos cetónicos

El efecto glucosúrico de los iSGLT2 simula un estado de inanición en el organismo que provoca lipólisis y producción de cuerpos cetónicos, que sirven también como fuente energética. Se ha postulado que el aumento de los cuerpos cetónicos podría ser responsable del beneficio de las gliflozinas. (2) Sin embargo, la producción de cuerpos cetónicos se encuentra de por sí incrementada en el contexto de la IC; por lo que es dudosa la trascendencia clínica de este efecto, que no ha podido ser demostrado en estudios experimentales. (2)

### Fagocitosis, autofagia y degradación lisosomal

No es claro el mecanismo preciso, pero los iSGLT2 provocan –a través de la estimulación de sensores de escasez nutricional (fundamentalmente SIRT)– el estímulo de la autofagia. Estos efectos descritos con más detalle en otra pregunta contribuyen a preservar la integridad celular, evitar la apoptosis, aumentar los efectos antioxidantes y antiinflamatorios, y también es una fuente energética. Algunos autores jerarquizan este mecanismo como decisivo para los efectos cardíacos de las gliflozinas. (2)

### Disminución de la grasa epicárdica

Especialmente en el paciente con IC con fracción de eyección preservada, el aumento de la grasa epicárdica produce efectos perjudiciales, debido a una restricción en el llenado, así como también a los efectos inflamatorios generados por la misma. La grasa epicárdica es responsable de la producción de citoquinas inflamatorias, aldosterona y neprilisina, todas responsables de la progresión de la enfermedad. La disminución de la grasa epicárdica generada por las gliflozinas sería otro mecanismo que explica el beneficio de estos fármacos. (2)

### Otros efectos

El efecto natriurético provoca retroalimentación tubuloglomerular al aumentar el suministro de sodio a la mácula densa en el aparato yuxtaglomerular, lo que lleva a la vasoconstricción de la arteriola renal aferente y disminución de la presión intraglomerular con la consiguiente reducción de la hiperfiltración glomerular. La secreción de renina con el tratamiento con iSGLT2 debe inhibirse mediante el aumento de la reabsorción de  $\text{Na}^+$ , pero podría estimularse mediante la reducción de la PA y los volúmenes de fluidos corporales. Los iSGLT2 reducen las especies reactivas del oxígeno vasculares, la inflamación (3) y mejoran la biodisponibilidad del ON (4) y, en consecuencia, la función endotelial y la rigidez arterial. (5,6) Todo ello podría reducir la PA. A través de NHE tipo 1, los iSGLT2 pueden causar vasodilatación y aumentar el ON. (7) Es probable que estos efectos endoteliales de iSGLT2 contribuyan a la protección contra el daño orgánico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lee M, Jhund P, Petrie M, Sattar N. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients With Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation* 2021;143:516-25. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052186>
2. Packer M. Critical Reanalysis of the Mechanisms Underlying the Cardiorenal Benefits of SGLT2 Inhibitors and Reaffirmation of the Nutrient Deprivation Signaling/Autophagy Hypothesis. *Circulation* 2022;146:1383-405. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061732>
3. Yaribeygi H, Butler AE, Atkin SL, Katsiki N, Sahebkar A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and inflammation in chronic kidney disease: Possible molecular pathways. *J Cell Physiol* 2018;234:223-30. <https://doi.org/10.1002/jcp.26851>
4. Li CY, Wang LX, Dong SS, Hong Y, Zhou XH, Zheng WW, et al. Phlorizin exerts direct protective effects on Palmitic Acid (PA)-induced endothelial dysfunction by activating the PI3K/AKT/eNOS signaling pathway and increasing the levels of Nitric Oxide (NO). *Med Sci Monit Basic Res* 2018;24:1-9. <https://doi.org/10.12659/MSMBR.907775>
5. Aroor AR, Das NA, Carpenter AJ, Habibi J, Jia G, Ramirez-Perez FI, et al. Glycemic control by the SGLT2 inhibitor empagliflozin decreases aortic stiffness, renal resistivity index and kidney injury. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:108. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0750-8>
6. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Har R, Fagan N, Johansen OE, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:28. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-28>
7. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, Schumacher CA, Fiolet JW, Koeman A, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger, lowering of cytosolic  $\text{Na}^+$  and vasodilation. *Diabetologia* 2018; 61:722-6. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4509-7>

### Pregunta 5: ¿Qué mecanismos de protección vascular con los iSGLT-2 tienen evidencia clínica? ¿Qué eventos vasculares reducen?

*Autores: Alejandro De Cerchio (SAHA), Gustavo Lavenia (SAN), Fabiana Vázquez (SAD) y Ezequiel Forte (SAC)*

La evidencia clínica de protección vascular de los iSGLT2 se centra sobre 3 mecanismos que se asocian con lesión: 1) Reducción de la presión arterial (PA), 2) Mejoría de la función endotelial y 3) Reducción de la rigidez arterial.



**Efectos sobre la presión arterial:** la reducción de la PA es uno de los efectos clínicos más estudiado de los iSGLT2. En el ensayo EMPA-REG OUTCOME se observó una reducción de 2-3 mm Hg en la PA sistólica en el grupo de empagliflozina. (1) Asimismo, según el estudio CANVAS, la terapia con canagliflozina disminuyó la PA sistólica y diastólica en 3,9 mm Hg y 1,4 mm Hg, respectivamente. (2) En otros estudios clínicos dapagliflozina y ertugliflozina también redujeron la PA entre 2 y 5 mm Hg (3) Asimismo, en el estudio EMPA-REG BP empagliflozina en dosis de 10 y 25 mg/día redujo la PA sistólica media ambulatoria de 24 horas en 3,4 y 4,2 mm Hg, respectivamente, y la PA diastólica en 1,4 y 1,7 mm Hg, respectivamente. (4)

**Efectos sobre la función endotelial:** la disfunción endotelial se ve exacerbada por trastornos metabólicos y está involucrada en la fisiopatología de las complicaciones cardiovasculares. En el estudio DEFENCE se observó que la dapagliflozina mejoró la función endotelial (vasodilatación mediada por flujo) en pacientes con DM2 y mal control metabólico, posiblemente como consecuencia de una mejora en el estrés oxidativo. (5) A su vez, un tratamiento agudo con dapagliflozina mejoró significativamente la función endotelial, la rigidez arterial y el índice de resistencia renal independiente de los cambios en la PA y ocurre en presencia de natriuresis estable, lo que sugiere un efecto beneficioso rápido y directo sobre la vasculatura. (6) En pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular (ECV) establecida, los efectos de empagliflozina sobre la función endotelial se evaluaron mediante el índice de tonometría arterial periférica de hiperemia reactiva, en el estudio EMBLEM, observándose una mejoría en la PA y en la tonometría arterial periférica. (7)

**Reducción de la rigidez arterial:** la velocidad de onda de pulso (VOP) es el estudio de referencia (estándar de oro) para evaluar rigidez vascular. El impacto sobre la rigidez arterial de los iSGLT2 puede estar mediado, por lo menos parcialmente, por la reducción de la PA sistólica, parámetro que modifica el resultado. (8) Algunos trabajos aleatorizados que han evaluado el efecto sobre la rigidez vascular, no tuvieron el poder estadístico necesario para confirmar esta hipótesis. A pesar de ello una reciente revisión evidenció que reducen la presión de pulso (PP) y la VOP, aunque no alcanzan significancia estadística probablemente debido al tamaño reducido de la muestra y el corto seguimiento. (9) El efecto sobre la pared vascular podría estar mediado por la acción que estos fármacos ejercen sobre la inflamación, el estrés oxidativo y los depósitos de productos finales de la glicación. Estos mecanismos serían responsables de una parte del beneficio obtenido, que sería independiente del descenso de la PA. (10)

### ¿Qué eventos vasculares reducen?

Como ya se refirió, los iSGLT2 han mostrado –en ensayos clínicos aleatorizados, metanálisis y estudios de vida real (11)– reducir el compuesto de internaciones hospitalarias por IC y mortalidad cardiovascular en pacientes con IC y/o DM, así como enlentecer la progresión a enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes con y sin DM y/o ERC. El efecto sobre la ECV aterosclerótica es más heterogéneo. La empagliflozina demostró reducción de eventos cardiovasculares mayores (MACE3), mortalidad CV y por todas las causas en prevención secundaria, canagliflozina reducción de MACE3, pero no de mortalidad CV en prevención primaria y secundaria, y dapagliflozina no ha mostrado reducción de MACE3 ni de mortalidad CV en prevención primaria pero sí en pacientes con ECV establecida. (12) Ninguna ha demostrado beneficios específicos sobre infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Sin embargo, algunos estudios preclínicos (13) y estudios clínicos de casos control y de cohorte (14) parecen mostrar una menor incidencia de demencia vascular en personas con DM tratados con iSGLT2 comparados con placebo.

### BIBLIOGRAFÍA

1. 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;373:2117-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
3. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
4. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015;38:420-8. <https://doi.org/10.2337/dc14-1096>
5. Shigiyama F, Kumashiro N, Miyagi M, Ikehara K, Kanda E, Uchino H, et al. Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycemic control in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16:84. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0564-0>
6. Solini A, Giannini L, Seghieri M, Vitolo E, Taddei S, Ghiadoni L, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:138. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0621-8>
7. Tanaka A, Shimabukuro M, Machii N, Teragawa H, Okada Y, Shima KR, et al. Effect of Empagliflozin on Endothelial Function in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease: Results from the Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind EMBLEM

Trial. *Diabetes Care* 2019;42:e159-61. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.012>.

8. Patoulias D, Papadopoulos C, Stavropoulos K, Zografou I, Doumas M, Karagiannis A. Prognostic value of arterial stiffness measurements in cardiovascular disease, diabetes, and its complications: The potential role of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2020;22:562-71. <https://doi.org/10.1111/jch.13831>.

9. Bosch A, Ott C, Jung S, Striepe K, Karg MV, Kannenkeril D, et al. How does empagliflozin improve arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus? Sub analysis of a clinical trial. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:44. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0839-8>.

10. Kosiborod M, Cavender M, Fu A, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation* 2017;136:249-59. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190>

11. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Rinaldi L, Di Martino A, Albanese G, et al. An Overview of the Cardiorenal Protective Mechanisms of SGLT2 Inhibitors. *Int J Mol Sci* 2022;23:3651. <https://doi.org/10.3390/ijms23073651>

12. Rizzo MR, Di Meo I, Politto R, Auriemma MC, Gambardella A, di Mauro G, et al. Cognitive impairment and type 2 diabetes mellitus: focus of iSGLT2 inhibitors treatment. *Pharmacol Res* 2022;176:106062. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106062>.

13. Wu CY, Iskander C, Wang C, Xiong LY, Shah BR, Edwards JD, et al. Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors with time to dementia: A population-based Cohort Study. *Diabetes Care* 2023; 46:297-304. <https://doi.org/10.2337/dc22-1705>

## Pregunta 6: ¿Qué mecanismos de protección renal con los iSGLT2 tienen evidencia clínica? ¿Qué eventos renales reducen?

*Autores: Florencia Aranguren (SAD), Diego Márquez (SAHA), Ramiro Sánchez (SAC) y Hernán Trimarchi (SAN)*

### Mecanismos de protección renal de los iSGLT2

Según ya se describió, los iSGLT2 logran detener el círculo vicioso de daño renal auto-perpetuado, disminuyendo la hipertensión intraglomerular, la desdiferenciación podocitaria, la apoptosis tubular y la activación local y a distancia de las vías inflamatorias. (1)

En la pregunta 3, se describen los mecanismos que median esta protección. La reversión de la hiperfiltración en la práctica clínica se suele acompañar de menor albuminuria. Los cambios de la hemodinamia renal suelen traer aparejada una caída inicial del FG, que en la mayoría de los casos es menor del 10% y en raras ocasiones es mayor del 30%. Lejos de ser un efecto deletéreo o peligroso, esta caída del FG, que tiene lugar generalmente en las primeras 4 semanas del inicio del tratamiento, indica beneficio, ya que al disminuir la hipertensión glomerular, la hiperfiltración compensatoria responsable de la lesión en las unidades nefronales funcionantes se reduce, y así el riesgo de progresión. (1,2)

Además de los mecanismos comentados, otro factor determinante en la protección renal como resultado de la inhibición de la reabsorción de glucosa a través del TCP es la atenuación del estrés oxidativo, de las vías inflamatorias y de fibrosis tubular que desencadena la alta carga de glucosa al ingresar en las células tubulares. (3) Existen además beneficios antiinflamatorios derivados del cambio del sustrato energético, mediante la disminución de la adiposidad y así cómo también la disminución del ácido úrico, secundaria a la uricosuria. (4)

La inhibición SGLT2 también mejora la oxigenación del TCP debido al menor transporte de solutos y consecuentemente menor consumo de oxígeno y menor hipoxia. El aumento compensatorio de la reabsorción de solutos en la nefrona distal conduce a hipoxia y liberación del HIF con el consiguiente aumento de la eritropoyetina y del hematocrito. Se vio también cómo varias líneas de investigación asocian estos procesos con el aumento de la autofagia como mecanismo de protección. (2)

También se han descrito modificaciones a nivel de genes relacionados con la inflamación y la fibrosis celular, lo que prueba que los iSGLT2 indirectamente son capaces de generar cambios epigenéticos. (2,5)

Describiremos los resultados de los estudios aleatorizados y doble ciego realizados, que tuvieron como objetivo primario los eventos renales (Tabla 1).

El estudio CREDESCENCE con canagliflozina demostró una reducción en el riesgo de falla renal y de los eventos CV (se verán en la próxima sección) en pacientes con ERC establecida. Se incluyeron pacientes con un FG entre 30 y 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y albuminuria entre 300 y 5000 mg/g, que estuvieran bajo tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). El estudio fue interrumpido prematuramente por haber alcanzado los objetivos de eficacia antes de lo previsto, ya que demostró una reducción del riesgo relativo del 30% para el compuesto primario renal-CV. La reducción del evento compuesto renal fue del 34% y la de ingreso en diálisis o trasplante renal del 32%. Además, se observó una reducción de los eventos cardiovasculares (MACE – muerte cardiovascular, infarto no fatal, accidente cerebrovascular no fatal) del 20% y de la hospitalización por IC del 39%. (6)

Por su parte, el estudio DAPA-CKD (7) con objetivo primario renal incluyó pacientes con ERC de base y consolidó la evidencia de protección renal en esta población. En este caso cabe resaltar que se incluyeron pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (32,5%) y sin ella. El promedio de tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) fue de 43 ± 12 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; el estudio incluyó pacientes con una TFGe <75 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y una relación albúmina-creatinina (RAC) entre 200 y 5000 y extendió los beneficios renales de la dapagliflozina a pacientes con



**Tabla 1.** Estudios aleatorizados con objetivos renales

	Punto primario Compuesto renal/CV*	Compuesto renal <sup>#</sup>	ERC avanzada <sup>†</sup>
CREDESCENCE (6)	HR 0,70; IC 95%: 0,59-0,82 P = 0,00001	HR 0,66; IC 95%: 0,53-0,81 P < 0,001	HR 0,68; IC 95%: 0,54- 0,86 P = 0,002
DAPA-CKD (7)	HR 0,61; IC 95%: 0,51-0,72 P < 0,001	HR 0,56; IC 95%: 0,45-0,68 P < 0,001	
*EMPA-KIDNEY (8)	HR 0,72; IC 95%: 0,64-0,82 P < 0,001		HR 0,71 IC 95%: 0,62-0,81

\*Falla renal, duplicación de creatinina, muerte renal o CV.

<sup>#</sup>Falla renal, duplicación de creatinina, muerte de causa renal.

<sup>†</sup>Ingreso en diálisis o trasplante.

ERC avanzada, ya que fueron incluidos pacientes con TFGe > de 25 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Los resultados mostraron beneficios renales estadísticamente significativos independientemente de la presencia de DM2, ampliando la protección renal a otras etiologías como glomerulopatías, nefropatía isquémica o hipertensiva. Como se ve en la tabla, el objetivo primario compuesto renal CV se redujo un 39% con el uso de dapagliflozina, mientras que el compuesto renal disminuyó un 44%.

El estudio EMPA-KIDNEY incluyó 6609 pacientes con ERC con DM y sin ella, con una TFGe entre 45 y 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, con una albuminuria ≥ 200 mg/g, o bien una TFGe entre 20 y 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, sin albuminuria. El promedio de TFGe en la población del estudio fue más bajo que en el anterior 37 ± 14 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Al igual que en el estudio DAPA-CKD, no fueron incluidos pacientes con diabetes tipo 1, poliquistosis y con tratamientos inmunológicos aunque, a diferencia del estudio DAPA-CKD, se incluyeron pacientes con dosis medias de corticoides. El objetivo primario fue un compuesto definido como enfermedad renal avanzada, una TFGe <10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en forma sostenida, o una disminución ≥40% del filtrado de base, o la muerte renal o CV. (7) El resultado del objetivo primario evidenció una reducción del 28% (HR, 0,72; IC 95%: 0,64-0,82; P <0,001) que se mantuvo independientemente de la presencia de DM o no DM. (8)

Ambos estudios tuvieron como objetivo secundario eventos cardiovasculares y, a diferencia de lo encontrado en el estudio DAPA-CKD, en el estudio EMPA-KIDNEY no se vio reducción significativa de esos eventos, probablemente por tratarse de poblaciones distintas, dado que los pacientes de este último tenían TFGe más bajas y menor albuminuria. En la próxima sección se abordará este tema con más detalles.

Cabe destacar los beneficios consistentes de protección renal con estos fármacos también en pacientes sin DM, dependientes de mecanismos beneficiosos no asociados a glucosuria, para pacientes con ERC asociada a patologías que presenten hiperfiltración, hipertensión glomerular y/o albuminuria.

En resumen, los iSGLT2 evidenciaron consistencia en los resultados de nefroprotección en pacientes con independientemente del diagnóstico previo de DM.

## BIBLIOGRAFÍA

- Tejedor A. Corazón y riñón en la diabetes/The heart and kidney in diabetes: Heart and kidney in diabetes. *Hipertens Riesgo Vasc* 2020;37:64-71. <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2020.02.002>
- Cherney DZ, Kanbay M, Lovshin JA. Renal physiology of glucose handling and therapeutic implications. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35(Suppl 1): i3-i12. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz230>
- Yaribeygi H, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and inflammation in chronic kidney disease: Possible molecular pathways. *J Cell Physiol* 2018;234:223-30. <https://doi.org/10.1002/jcp.26851>
- Kidokoro K, et al. Evaluation of Glomerular Hemodynamic Function by Empagliflozin in Diabetic Mice Using In Vivo Imaging. *Circulation* 2019;140: 303-15. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037418>
- van Raalte DH, Bjornstad P. Role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition to mitigate diabetic kidney disease risk in type 1 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35(Suppl 1):i24-i32. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz228>
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;83:1436-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>

8. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group: Herrington W, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023;388:117-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>

## Pregunta 7: ¿Qué mecanismos de protección cardiovascular con los iSGLT-2 tienen evidencia clínica en pacientes con enfermedad renal crónica? ¿Qué eventos cardíacos reducen?

*Autores: Daniel Piskorz (SAHA), Leonardo Sivak (SAN), Diego Wappner (SAD) y Hugo Sanabria (SAC)*

Existe una fuerte relación entre el daño renal y la enfermedad CV en las enfermedades cardiometabólicas. (1) Entre los potenciales mecanismos de beneficio de los iSGLT2 se mencionan sus efectos sobre las cargas hemodinámicas, tanto precarga como poscarga, producto de sus efectos natriuréticos, diuresis osmótica, descenso de la PA mejoría de la función endotelial y la rigidez arterial. (2)

Como se verá en el punto siguiente, se sugieren beneficios sobre el metabolismo y la bioenergética cardíaca, desviando el metabolismo hacia la oxidación de cuerpos cetónicos. Otros mecanismos podrían ser la inhibición del intercambiador NHE, con reducción del calcio miocitario y mejoría de la función contráctil y mitocondrial, reducción de la producción de citoquinas inflamatorias y reducción del tejido adiposo epicárdico y el remodelado reverso del corazón como se detalló en otros apartados. (3,4)

### ¿Qué eventos cardíacos reducen los iSGLT2?

La corrección de los factores clásicos de riesgo CV como la hipertensión, DM y dislipidemia no ha neutralizado el impacto que la ERC tiene sobre el riesgo cardiovascular. Tres grandes ensayos de resultados cardiovasculares (CREDENCE, DAPA-CKD y EMPA-KIDNEY), aportaron amplia evidencia sobre los beneficios de los iSGLT-2 en la población de pacientes con ERC con DM y sin ella. (5,6) Estos estudios incluyeron pacientes con distintos niveles de tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) y albuminuria. En la evaluación de los puntos finales primarios se observó una reducción significativa en el punto final primario compuesto (disminución sostenida en la TFGe, enfermedad renal terminal o muerte por causas renales o CV). Con relación a los puntos finales cardiovasculares secundarios se observó, en su conjunto, una reducción del resultado compuesto de muerte cardiovascular o internación por IC, con excepción de EMPA-KIDNEY, que no mostró un efecto estadísticamente significativo sobre la hospitalización por IC o muerte CV (4,0% frente a 4,6%) o muerte por cualquier causa (4,5% frente a 5,1%).

La reducción del riesgo relativo para el resultado compuesto primario y secundario en esta población de pacientes fue consistente en participantes con DM y en los que no tenían DM, así como también en distintos niveles de TFGe.

Los puntos finales primarios y secundarios en individuos con ERC con DM y sin ella, están sintetizados en la Tabla 2.

**ISGLT2 en ERC con IC:** los beneficios de los iSGLT2 en la población de pacientes con IC, tanto con fracción de eyección disminuida como preservada fueron consistentes en el subgrupo de pacientes con ERC. (11,12) Se observó una reducción de muerte CV o empeoramiento de IC en el subgrupo de pacientes con ERC, tanto en los ensayos clínicos que evaluaron empagliflozina como dapagliflozina, con una aparente atenuación en la caída del riesgo cuando las TFGe son más bajas (Tabla 3).

**Tabla 2.** Resultados principales de los estudios de iSGLT2 en pacientes con enfermedad renal crónica

	Punto final primario compuesto	Hospitalización por IC o muerte cardiovascular	Muerte por cualquier causa
CREDENCE (7, 8)	HR 0,70; IC 95%: 0,59-0,82	HR 0,69; IC 95%: 0,57-0,83	HR 0,83; IC 95%: 0,68-1,02 (no evaluado formalmente)
DAPA-CKD (9)	HR 0,61; IC 95%: 0,51-0,72	HR 0,71; IC 95%: 0,55-0,92	HR 0,69; IC 95%: 0,53-0,88
*EMPA-KIDNEY (10)	HR 0,72; IC 95%: 0,64-0,82	HR 0,83; IC 95%: 0,87-1,07	HR 0,87; IC 95%: 0,7-1,08

**Tabla 3.** Puntos finales en IC en relación con el FG\*

	FG > 60 mL/min	FG < 60 mL/min	P. Interacción
DAPA HF (14)	HR 0,77; IC 95%: 0,64-0,93	HR 0,71; IC 95%: 0,59-0,86	NS
DELIVER (15)	HR 0,84; IC 95%: 0,70 – 1,0	FG 45-60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : HR 0,68; IC 95% 0,54 – 0,87 FG < 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : HR 0,93; IC 95% 0,76 – 1,14	NS
EMPEROR REDUCED (16)	HR 0,67; IC 95%: 0,55-0,83	HR 0,83; IC 95%: 0,69-1,00	NS
EMPEROR PRESERVED (17)	HR 0,81; IC 95%: 0,65-1,00	HR 0,78; IC 95%: 0,66-0,91	NS

De igual forma, el beneficio de los iSGLT-2 fue consistente a través de subgrupos con diferentes niveles de albuminuria con una mayor reducción absoluta de eventos en los pacientes con mayor albuminuria respecto de aquellos con niveles normales. (13) Estos beneficios CV se extendieron a pacientes con IC independientemente de la presencia de DM.

Muerte CV o empeoramiento de IC: los puntos finales se muestran en la Tabla 2.

En un metanálisis y metaregresión reciente sobre evaluación de los factores que influyen en la mejoría de la IC de los pacientes tratados con iSGLT2 se comprobó que, de los parámetros clínicos evaluados como potenciales responsables, el único que se asoció de manera significativa fue la estabilización, durante el tiempo de tratamiento, en la declinación de la función renal; por cada 1 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de conservación de la TFGe se redujo 14% el riesgo de episodios de IC, comparado con placebo. (18)

## BIBLIOGRAFÍA

- Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629-36. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-8-200104170-00007>.
- Rosano G, Quek D, Martínez F. Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors in Heart Failure: Recent Data and Implications for Practice. *Card Fail Rev* 2020;6: e31. <https://doi.org/10.15420/cfr.2020.23>.
- Brown AJ, Gandy S, McCrimmon R, Houston JG, Struthers AD, Lang CC. A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: The DAPA-LVH trial. *Eur Heart J* 2020;41:3421-32. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa419>.
- Nesti L, Pugliese NR, Sciuto P, Trico D, Dardano A, Baldi S, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular contractility and peak oxygen uptake in subjects with type 2 diabetes without heart disease: results of the EMPA-HEART trial. *Cardiovasc Diabetol* 2022;21:181. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01618-1>
- Solomon J, Festa MC, Chatzizisis YS, Samanta R, Suri RS, Mavrakanas TA. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with chronic kidney disease. *Pharmacol Ther* 2023;242:108330. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108330>.
- Nuffield Population Health Department Renal Study Group; SGLT2 Inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on renal outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022;400:1788-801. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02074-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02074-8).
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
- 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;31:1128-39. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019111168>
- 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
- The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023;388:117-127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>
- Mc Causland FR, Claggett BL, Vaduganathan M, Desai AS, Jhund P, de Boer RA, et al. Dapagliflozin and Kidney Outcomes in Patients with Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the DELIVER. *Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol* 2023; 8:56-65. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.4210>.
- Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink HJ, Anand IS, Böhm M, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation* 2021;143:298-309. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050391>.

13. Ferreira JP, Zannad F, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Brueckmann M, et al. Association of Empagliflozin Treatment with Albuminuria Levels in Patients with Heart Failure: A Secondary Analysis of EMPEROR-Pooled. *JAMA Cardiol* 2022;7:1148-59. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.2924>.
14. McMurray JJ, 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;381:1995-2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.
15. Solomon SD, McMurray JJ, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022;387:1089-98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>
16. 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;383:1413-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>.
17. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451-61. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>.
18. Keidai Y, Yoshiji S, Hasebe M, Minamino H, Murakami T, Tanaka D, et al. Stabilization of kidney function and reduction in heart failure events with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis and meta-regression analysis. *Diabetes Obes Metab* 2023;25:2505-13. <https://doi.org/10.1111/dom.15122>.

## **Pregunta 8: ¿Qué otras acciones sobre vías celulares y mitocondriales contribuyen a la protección tisular de los iSGLT2? Datos experimentales e información clínica en distintos órganos**

*Autores: Walter Manucha (SAC), León Ferder (SAN), Alicia Jawerbaum (SAD) y Marcelo Choi (SAHA)*

Sumados a las acciones clásicas de los iSGLT2, cada vez más estudios demuestran que los iSGLT2 producen variados efectos en diferentes tipos celulares y órganos mediante la activación de distintas vías de señalización, que contribuyen a sus efectos benéficos.

Como ya vimos a nivel renal y vascular, se conoce que también sobre el corazón los iSGLT2 modulan las concentraciones citosólicas de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$  al inhibir el intercambiador NHE y promover un estado similar al ayuno con una mayor producción de cetonas, un sustrato adecuado para la IC y que induce la producción de la sirtuina 1 (SIRT 1). (1,2) Tanto SIRT 1 como la activación de AMPK inducida por los iSGLT2 activan a PGC1 $\alpha$  (Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  co-activator 1  $\alpha$ ), generando un eje clave en la modulación de la oxidación de ácidos grasos, la utilización de cetonas y la función mitocondrial, que deriva en la reducción del estrés oxidativo, inflamación y fibrosis. (1,3) A nivel mitocondrial, los iSGLT2 inhiben mecanismos de fisión y estimulan a la SIRT 3, lo que modula las comunicaciones entre Beclina 1 (autofagia) y *toll like receptor 9* (TLR9) (inmunidad innata). Como resultado se mejora la tasa de respiración mitocondrial al reducir el estrés oxidativo, la apoptosis y la señalización del inflammasoma, lo que en su conjunto protege contra la lesión cardíaca. (3,4). También se ha demostrado –a nivel experimental– que luego de un infarto de miocardio, dapagliflozina se asoció a un aumento de los niveles de la citoquina antiinflamatoria interleucina 10 (IL10) y fue capaz de reducir la síntesis de colágeno al estimular los macrófagos antiinflamatorios (M2) vía STAT3, lo que consecuentemente inhibe la diferenciación de miofibroblastos. (5) La reducción del estrés oxidativo provocada por los iSGLT2 se ejerce a través de varios mecanismos que incluyen no solo la mejora en la homeostasis de la glucosa, sino también por reducción en la expresión de NADP(H) oxidasa, la generación de productos avanzados de glicación (AGE) y supresión del eje AGE/RAGE. (6) En este sentido, se ha demostrado que empagliflozina disminuye los marcadores de estrés oxidativo tanto en aorta de ratones diabéticos como en las mitocondrias de las células endoteliales cardíacas. (7,8)

A nivel vascular, los canales de potasio Kv cumplen un papel destacado en términos de reactividad. Al respecto, se ha demostrado que dapagliflozina promueve un efecto vasodilatador a través de la activación de dichos canales vía la Protein quinasa G (PKG), efecto que fue independiente de otros canales de  $\text{K}^+$ , canales de  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular y del endotelio. (9)

Por otro lado, en tejido adiposo, los iSGLT2 ejercen múltiples acciones que promueven un fenotipo saludable con una reducción de la secreción de adipocinas inflamatorias como leptina y mayor secreción de adiponectina. (10). Tanto la adiponectina como la inducción de polarización de macrófagos hacia el fenotipo M2, conducen al pardeamiento de adipocitos y una mayor actividad del tejido adiposo marrón (BAT), lo cual promueve una mayor utilización de sustratos lipídicos en un contexto en el que se atenúan los efectos inflamatorios y lipotóxicos. (10,11) También en tejido adiposo los iSGLT2 activan la vía AMPK/SIRT 1/PGC1 $\alpha$  en vinculación con cambios en la morfología y función mitocondrial. (12) Adicionalmente, los iSGLT2 tienen acciones sobre el tejido adiposo epicárdico reduciendo su masa y por ende también el proceso inflamatorio miocárdico. (1)

Por otro lado, los efectos sobre el sistema nervioso simpático resultan motivo de controversia. Algunos autores han descrito un efecto inhibitorio de los iSGLT2 sobre el sistema simpático, mientras que otros han observado que los iSGLT2 incrementan la actividad simpática central conduciendo a efectos pleiotrópicos vinculados a la lipólisis en adipocitos y reducción de la insulinorresistencia. (13,14)

En el hígado, los iSGLT2 incrementan la síntesis de FGF21, lo que incrementa la oxidación lipídica y previene la activación del inflammasoma NLRP3 y consecuente piroptosis, lo cual se vincula al aumento de la sensibilidad a insulina y pardeamiento de los adipocitos. (11,15)



A nivel pancreático, los iSGLT2 protegen del daño al inhibir la activación del inflammasoma NLRP3, pero resulta controvertido su efecto directo sobre las células  $\alpha$  pancreáticas por conducir a una mayor secreción de glucagón y consecuente incremento de la gluconeogénesis hepática. (16,17)

Ya vimos cómo, en el riñón, los iSGLT2 ejercen efectos celulares y mitocondriales que contribuirían a la mejora de su función. A través de la activación del eje SIRT1/AMPK/PGC1 $\alpha$  contribuyen a reducir la fibrosis glomerular, hipoxia, estrés oxidativo e inflamación en este órgano. (18,19) Cobra relevancia en este nivel, la acción inhibitoria de mTORC1, que podría ser secundaria a los mayores niveles de cuerpos cetónicos, y que se asocia tanto a la función de autofagia vinculada a la reducción del estrés del retículo endoplasmático y oxidativo, como a la prevención de la lesión de células endoteliales y podocitos. (18). Asimismo, los iSGLT2 contribuyen a reducir la fibrosis renal a través de la regulación de factores profibróticos como factor de crecimiento fibroblástico- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) y mediante mecanismos vinculados a la regulación de procesos de autofagia y activación de la vía PPAR $\alpha$  (**receptores activados por proliferadores peroxisomales**) y consecuente oxidación de ácidos grasos. (20,21) Otro efecto beneficioso a nivel tubular es la pérdida de ácido úrico posiblemente atribuido a la alteración de la actividad de su transporte inducida por la glucosuria. (22)

Los efectos pleiotrópicos de los iSGLT2 sobre las distintas vías de señalización celular y mitocondriales en diferentes órganos y tejidos se evidencian en estudios de metabolómica, y estos podrían acompañarse de cambios epigenéticos que requieren aún mayor evidencia. (23,24)

Conceptualmente, se destaca que –sumados a los efectos protectores descritos en otras secciones– los iSGLT2 actuarían en distintos órganos blanco previniendo su lesión a través de la mejora en el balance entre el consumo de oxígeno y la energía producida. Los efectos a nivel mitocondrial, el menor estrés oxidativo así como la protección celular resultan determinantes clave de esta estrategia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Packer M. Differential Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure with a Reduced or Preserved Ejection Fraction in Diabetes. *JACC Heart failure* 2021;9:535-49. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.05.019>
2. Horton JL, Davidson MT, Kurishima C, Vega RB, Powers JC, Matsuura TR, et al. The failing heart utilizes 3-hydroxybutyrate as a metabolic stress defense. *JCI insight*. 2019;4. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.124079>
3. Zou R, Shi W, Qiu J, Zhou N, Du N, Zhou H, et al. Empagliflozin attenuates cardiac microvascular ischemia/reperfusion injury through improving mitochondrial homeostasis. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21:106. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01532-6>
4. Wang CY, Chen CC, Lin MH, Su HT, Ho MY, Yeh JK, et al. TLR9 Binding to Beclin 1 and Mitochondrial SIRT3 by a Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor Protects the Heart from Doxorubicin Toxicity. *Biology* 2020;9. <https://doi.org/10.3390/biology9110369>
5. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med* 2017;104:298-310. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.035>
6. Yarbeygi H, Butler AE, Atkin SL, Katsiki N, Sahebkar A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and inflammation in chronic kidney disease: Possible molecular pathways. *J Cell Physiol* 2018;234:223-30. <https://doi.org/10.1002/jcp.26851>
7. Oelze M, Kroller-Schon S, Welschhof P, Jansen T, Hausding M, Mikhed Y, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin improves diabetes-induced vascular dysfunction in the streptozotocin diabetes rat model by interfering with oxidative stress and glucotoxicity. *PLoS One* 2014;9:e112394. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112394>
8. Zhou H, Wang S, Zhu P, Hu S, Chen Y, Ren J. Empagliflozin rescues diabetic myocardial microvascular injury via AMPK-mediated inhibition of mitochondrial fission. *Redox Biology* 2018;15:335-46. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.12.019>
9. Li H, Shin SE, Seo MS, An JR, Choi IW, Jung WK, et al. The anti-diabetic drug dapagliflozin induces vasodilation via activation of PKG and Kv channels. *Life Sci*. 2018;197:46-55. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.01.032>
10. Packer M. Mitigation of the Adverse Consequences of Nutrient Excess on the Kidney: A Unified Hypothesis to Explain the Renoprotective Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *Am J Nephrol* 2020;51:289-93. <https://doi.org/10.1159/000506534>
11. Xu L, Nagata N, Nagashimada M, Zhuge F, Ni Y, Chen G, et al. SGLT2 Inhibition by Empagliflozin Promotes Fat Utilization and Browning and Attenuates Inflammation and Insulin Resistance by Polarizing M2 Macrophages in Diet-induced Obese Mice. *EBioMedicine* 2017;20:137-49. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.05.028>
12. Yang X, Liu Q, Li Y, Tang Q, Wu T, Chen L, et al. The diabetes medication canagliflozin promotes mitochondrial remodelling of adipocyte via the AMPK-Sirt1-Pgc-1alpha signalling pathway. *Adipocyte* 2020;9:484-94. <https://doi.org/10.1080/21623945.2020.1807850>
13. Dong M, Chen H, Wen S, Yuan Y, Yang L, Li Y, et al. The Neuronal and Non-Neuronal Pathways of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor on Body Weight-Loss and Insulin Resistance. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy* 2023;16:425-35. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S399367>
14. Raza S, Osasan S, Sethia S, Batoool T, Bambhroliya Z, Sandrugu J, et al. A Systematic Review of Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors and Sympathetic Nervous System Inhibition: An Underrated Mechanism of Cardiorenal Protection. *Cureus* 2022;14:e26313. <https://doi.org/10.7759/cureus.26313>
15. Huang S, Wu B, He Y, Qiu R, Yang T, Wang S, et al. Canagliflozin ameliorates the development of NAFLD by preventing NLRP3-mediated pyroptosis through FGF21-ERK1/2 pathway. *Hepatology Communications*. 2023;7:e0045. <https://doi.org/10.1097/H9C.0000000000000045>
16. Saponaro C, Pattou F, Bonner C. SGLT2 inhibition and glucagon secretion in humans. *Diabetes Metab* 2018;44:383-5. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.06.005>
17. Liu P, Zhang Z, Wang J, Zhang X, Yu X, Li Y. Empagliflozin protects diabetic pancreatic tissue from damage by inhibiting the activation of the NLRP3/caspase-1/GSDMD pathway in pancreatic beta cells: in vitro and in vivo studies. *Bioengineered* 2021;12:9356-66. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.2001240>

18. Gao YM, Feng ST, Wen Y, Tang TT, Wang B, Liu BC. Cardiorenal protection of SGLT2 inhibitors-Perspectives from metabolic reprogramming. *EBioMedicine* 2022;83:104215. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104215>
19. Inoue MK, Matsunaga Y, Nakatsu Y, Yamamotoya T, Ueda K, Kushiyama A, et al. Possible involvement of normalized Pin1 expression level and AMPK activation in the molecular mechanisms underlying renal protective effects of SGLT2 inhibitors in mice. *DiabetolMetab Syndr* 2019;11:57. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0454-6>
20. Yang Y, Li Q, Ling Y, Leng L, Ma Y, Xue L, et al. m6A eraser FTO modulates autophagy by targeting SQSTM1/P62 in the prevention of canagliflozin against renal fibrosis. *Front Immunol* 2022;13:1094556. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1094556>
21. Pirklbauer M, Schupart R, Fuchs L, Staudinger P, Corazza U, Sallaberger S, et al. Unraveling reno-protective effects of SGLT2 inhibition in human proximal tubular cells. *Am J Physiol-Renal* 2019;316:F449-F62. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00431.2018>
22. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, Yamaguchi J, Nakanishi T, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos* 2014;35:391-404. <https://doi.org/10.1002/bdd.1909>
23. Martínez-Moreno JM, Fontecha-Barriuso M, Martín-Sánchez D, Guerrero-Mauvecin J, Goma-Garcés E, Fernández-Fernández B, et al. Epigenetic Modifiers as Potential Therapeutic Targets in Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci* 2020;21. <https://doi.org/10.3390/ijms21114113>
24. Kogot-Levin A, Riahi Y, Abramovich I, Mosenzon O, Agranovich B, Kadosh L, et al. Mapping the metabolic reprogramming induced by sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *JCI Insight* 2023;8:e164296. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.164296>

### **Pregunta 9: ¿Qué cuestiones no están resueltas o tienen contrastes con los iSGLT-2? ¿Barreras para su uso y estrategias para salvarlas?**

*Autores: Martín Salazar (SAHA), Enrique Dorado (SAN), Guillermo D. Marziani (SAD) y Emiliano Salmeri (SAC)*

Los resultados de los estudios renales DAPA-CKD (1) y EMPA-KIDNEY (2) que incluyeron como objetivos primarios pacientes con DM y sin ella demostraron beneficios en los grupos tratados. Sin embargo, como se comentó previamente, excluyeron pacientes que tal vez también podrían beneficiarse: DM tipo 1, poliquistosis renal, aquellos que recibieron tratamiento inmunosupresor tres meses antes del enrolamiento; en el estudio DAPA-CKD, también pacientes con nefritis lúpica y vasculitis asociadas a ANCA (anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos).

La cetoacidosis euglucémica es una complicación potencialmente grave asociada a estos fármacos, de baja incidencia y limitada principalmente a los pacientes con DM1 y DM2 con comorbilidades con insulinopenia absoluta o relativa. Los ensayos DEPICT (3) y EASE (4) informaron una incidencia de aproximadamente 4% en el grupo tratado probablemente dependiente de la dosis vs. 2-3% en el grupo control.

Las infecciones genitales representan el efecto adverso más frecuente. (5) A pesar de la significación estadística, habitualmente son leves y no contraindican el reinicio del fármaco, pero en poblaciones específicas (pacientes con tratamiento inmunosupresor, con vía urinaria obstruida, o con sondas, entre otros) se debe evaluar el riesgo-beneficio, por la probabilidad de ocurrencia de infecciones graves (fascitis necrotizante del periné). (6)

Se pueden utilizar con cuidado extremo en pacientes con riesgo de amputaciones (neuropatía severa, artropatía y enfermedad vascular periférica), debiendo monitorizar la aparición de lesiones ulceradas en los miembros inferiores. (7)

El nivel de la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) con el cual está aceptado que se pueden iniciar los iSGLT2 es de  $>25$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (8) o  $>20$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (9) pudiendo continuar su uso por debajo de estos valores. Esto constituye parte de las recomendaciones actuales. El estudio EMPA-KIDNEY evaluó durante el seguimiento más de 200 pacientes con TFGe  $<20$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, mostrando evidencia indirecta que sugiere que el uso de estos fármacos en este grupo de pacientes y en casos seleccionados podrían utilizarse. El estudio RENAL LIFECYCLE (NCT05374291) (10) permitirá explorar los beneficios renal y cardiovascular en pacientes con TFGe  $<25$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, en incidentes en diálisis ( $>3$  meses) y en trasplantados renales con TFGe  $\leq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ( $>6$  meses del trasplante).

Las Guías Europeas (2021) (11) así como las Norteamericanas (2022) (12) recomiendan el uso de iSGLT2 en pacientes con IC. Un punto para definir es el lugar de estos fármacos luego de un infarto agudo de miocardio (IAM). Actualmente, varios ensayos clínicos con empagliflozina (NCT04509674) (10) y con dapagliflozina (NCT04564742) (10) están en curso con la intención de dilucidar este punto.

En relación con las barreras para su uso, en nuestro medio radican esencialmente en la dificultad de cobertura por parte de los financiadores públicos y privados. La argumentación del alto costo directo y el hecho de carecer de estudios nacionales de costo-efectividad, hace que los financiadores sean reuentes a cubrir su uso. En algunos estudios internacionales han mostrado ser costo-efectivos, al disminuir internaciones, eventos y también el uso de otros insumos médicos. La finalización de la patente de dapagliflozina permitirá en la Argentina el uso de genéricos; esto podría facilitar que la utilización de dichos fármacos esté acorde con lo que las evidencias actuales y las distintas guías de diversas sociedades científicas nacionales e internacionales recomiendan.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
2. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023;388:117-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>
3. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, Hansen L, Tschöpe D, Thorén F, et al.; DEPICT-1 Investigators. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients with Inadequately Controlled Type 1 Diabetes: The DEPICT-1 52-Week Study. *Diabetes Care* 2018;41:2552-9. <https://doi.org/10.2337/dc18-1087>
4. Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, Neubacher D, Kaspers S, Cherney DZ, et al. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: the EASE trials. *Diabetes Care* 2018;41:2560-69. <https://doi.org/10.2337/dc18-1749>
5. Lai SW, Cheng KC, Lin CL, Tsai PY, Sung FC. Risk of genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors versus other glucose-lowering agents: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Ther* 2021;12:1301-15.
6. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, Kortepeter C, Chong WH. Fournier Gangrene Associated With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: A Review of Spontaneous Postmarketing Cases. *Ann Intern Med* 2019;170:764-9. <https://doi.org/10.7326/M19-0085>
7. Chang HY, Singh S, Mansour O, Baksh S, Alexander GC. Association between Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Lower Extremity Amputation among Patients with Type 2 Diabetes. *JAMA Intern Med* 2018;178:1190-8. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.3034>
8. Chertow GM, Vart P, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin in stage 4 chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:2352-61. <https://doi.org/10.1681/ASN.2021020167>
9. UK Kidney Association. UK Kidney Association clinical practice guideline: sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibition in adults with kidney disease. Oct 18, 2021. <https://ukkidney.org/health-professionals/guidelines/guidelines-commentaries> (Consultado 1 de septiembre de 2022).
10. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05374291>.
11. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:4901. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab670>
12. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022;145:e895-e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001073>

### Pregunta 10: ¿Qué lugar les asignan las guías de diabetes, cardiovasculares y nefrológicas a los iSGLT2?

*Autores: Pablo Rodríguez (SAHA), Guillermo Rosa Diez (SAN), Yanina Castaño (SAD) y Augusto Lavallo Cobo (SAC)*

El enfoque del tratamiento de las personas con DM2 debe ser modificado e implementado en la práctica clínica, planteando una estrategia no centrada en la glucemia, sino en las comorbilidades, con el objetivo de reducir el riesgo cardiorenal. En la Argentina, las últimas recomendaciones proponen un abordaje del tratamiento partiendo de la estratificación del riesgo CV del paciente con DM2 y recomiendan el uso de fármacos con beneficio CV y renal demostrado. (1) Este mismo enfoque se observa en las últimas guías de práctica clínica y recomendaciones mundiales más importantes, a partir de la evidencia publicada. Tanto la Guía del Instituto Nacional para la Salud y la Atención de Excelencia (NICE) del Reino Unido, como el Consenso conjunto de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) y la Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA) publicaron actualizaciones importantes en 2022. (2,3). En ambos casos coinciden en que la metformina sigue siendo la opción farmacológica de primera línea para la mayoría de las personas con DM2 pero, para aquellos pacientes que presentan un alto riesgo CV, enfermedad CV aterosclerótica establecida, IC crónica o ERC, la indicación de los iSGLT2 puede considerarse independientemente del uso de metformina y del control glucémico con el objetivo de reducir el riesgo cardiorenal.

Las Guías KDIGO para DM2 y ERC concuerdan en que el riesgo cardiovascular debe guiar la decisión terapéutica, con un algoritmo supeditado a fármacos renoprotectores independientemente del control metabólico, que prioriza el uso de metformina sumada a iSGLT2 considerando el FG. La recomendación para la metformina sigue siendo un FG >30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, mientras que para los iSGLT2 un FG >20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Además, la guía sugiere no retirar el iSGLT2 ya instituido como tratamiento, aunque descienda el FG, hasta el ingreso en diálisis para mantener sus efectos cardiorenoprotectores. (4) Los datos siguen siendo insuficientes para hacer una recomendación sobre el uso de iSGLT2 para personas con DM tipo 1 y ERC, y en pacientes en tratamiento sustitutivo (diálisis o trasplante).

En las guías orientadas al tratamiento de patologías cardiovasculares, las recomendaciones con respecto al uso de iSGLT2 se encuentran dirigidas a dos escenarios posibles:

- Prevención CV en pacientes con DM2: se indican con el objetivo de reducir el riesgo CV<sup>1</sup>. (5,6) Las Guías de la Sociedad Europea de Hipertensión Arterial/Sociedad Europea de Cardiología hacen mención del impacto positivo de este grupo en la PA y su posible contribución al control de esta en pacientes con hipertensión arterial. (7)

- Tratamiento de los pacientes con IC: se recomienda su uso para: (8)
  - Prevenir internaciones en paciente con riesgo de desarrollar IC (DM2 con muy alto riesgo CV).
  - Reducir internaciones y mejorar la calidad de vida en pacientes con IC con fracción de eyección (FEY) reducida, donde conforman uno de los pilares del tratamiento farmacológico.
  - Reducir internaciones en pacientes con IC con FEY levemente reducida o recuperada.
  - Reducir internaciones y mortalidad CV en pacientes con IC y FEY preservada.

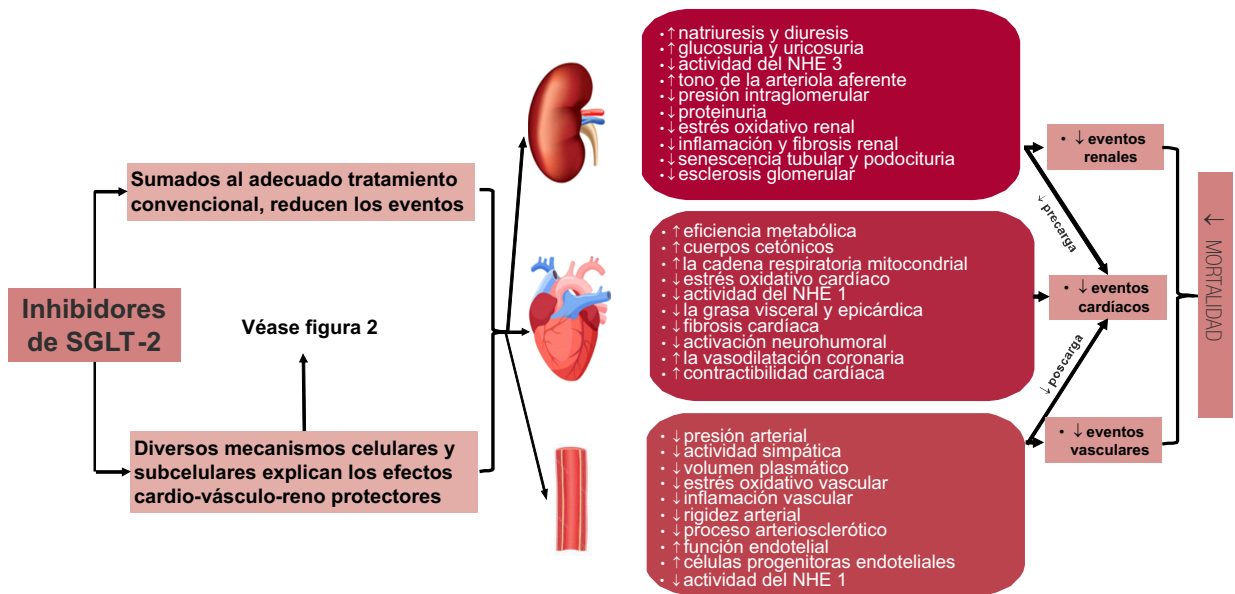
La indicación de iSGLT2 en pacientes sin DM con ERC, a los efectos de reducir la progresión de la ERC, ha sido actualizada recientemente en las Guías NICE y las Guías de práctica clínica de la Asociación Nefrológica del Reino Unido (UKKA). Las Guías NICE consideran los iSGLT2 como un complemento del tratamiento óptimo de la ERC, que incluye la dosis más alta tolerada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA), a menos que estén contraindicados, en pacientes con un FG de 25 a 75 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y una relación albúmina-creatinina urinaria (RAC)  $\geq$  200 mg/g. (9) Las Guías UKKA, actualizadas en mayo de 2023, recomiendan con un grado de evidencia 1A el uso de iSGLT2 en pacientes sin diabetes con ERC e IC sintomática estable (independientemente de la FEY), y una evidencia 1B en quienes tengan una RAC urinaria  $\geq$ 25 mg/mmol ( $\sim$  a  $\geq$ 200 mg/g), excluyendo personas con poliquistosis renal o en terapia inmunológica para enfermedad renal. En individuos con diabetes, las mismas guías recomiendan con evidencia 1A los iSGLT2 en aquellos con a) RAC  $\geq$ 200 mg/g, b) IC (independientemente de la FEY) y en enfermedad coronaria. Reafirman que el tratamiento debe ser combinado con IECA o ARA, siempre que el bloqueo del SRAA se tolere. (10) Pueden continuarse hasta el ingreso en diálisis o trasplante renal. (11) Se espera que estas y otras guías para pacientes con ERC sean actualizadas próximamente a la luz de los resultados de ensayos recientes con el uso de iSGLT2 en esta población.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Giorgi MA, Litwak LE, Sanabria H, Lavalle-Cobo A, Musso C, Salmeri E, et al. Consenso de Manejo del paciente con Diabetes Mellitus y Patología Cardiovascular. Sociedad Argentina de Cardiología. Rev Argent Cardiol 2020;88:1-58.
2. Type 2 diabetes in adults: management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022.
3. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2022;65:1925-66. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>.
4. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJ, Hurst C, Khunti K, et al. Executive summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: an update based on rapidly emerging new evidence. Kidney Int 2022;102:990-9. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.013>
5. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2019;74:1376-414. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.009>.
6. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2020;41:255-323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>. Erratum in: Eur Heart J 2020;41:4317.
7. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. Task Force members. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2018;36:2284-309. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001961>. Erratum in: J Hypertens 2019;37:456.
8. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2022;79:1757-80. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.011>.
9. Chronic kidney disease: assessment and management. NICE guideline [NG203]. Disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203>
10. UK kidney Association. 2023 Update: Summary of changes to Recommendations. <https://guidelines.ukkidney.org/summary-of-recommendations/>
11. UK Kidney Association Clinical Practice Guideline: Sodium-Glucose Co-transporter-2 (SGLT-2) Inhibition in Adults with Kidney Disease. Disponible en [https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/UKKA%20guideline\\_SGLT2i%20in%20adults%20with%20kidney%20disease%20v1%2020.10.21.pdf](https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/UKKA%20guideline_SGLT2i%20in%20adults%20with%20kidney%20disease%20v1%2020.10.21.pdf)

## CONCLUSIONES DE LA TOMA DE POSICIÓN

Las evidencias han crecido muy rápido no dejando dudas de que las gliflozinas, más allá de sus beneficios en varias vías metabólicas, reducen los eventos cardiovasculares y renales. Sin embargo, lo más importante para jerarquizar es la reducción de la mortalidad general en alrededor del 30%. Esto adquiere una especial relevancia cuando se produce en pacientes con riesgos tan altos como aquellos con DM o aquellos con IC o ERC. Las guías las están incorporando rápidamente en la primera línea de tratamiento, dada la magnitud de los beneficios mostrados. La Figura 1 resume gran parte de los efectos descritos en detalle en el texto sobre las arterias, el corazón y los riñones.



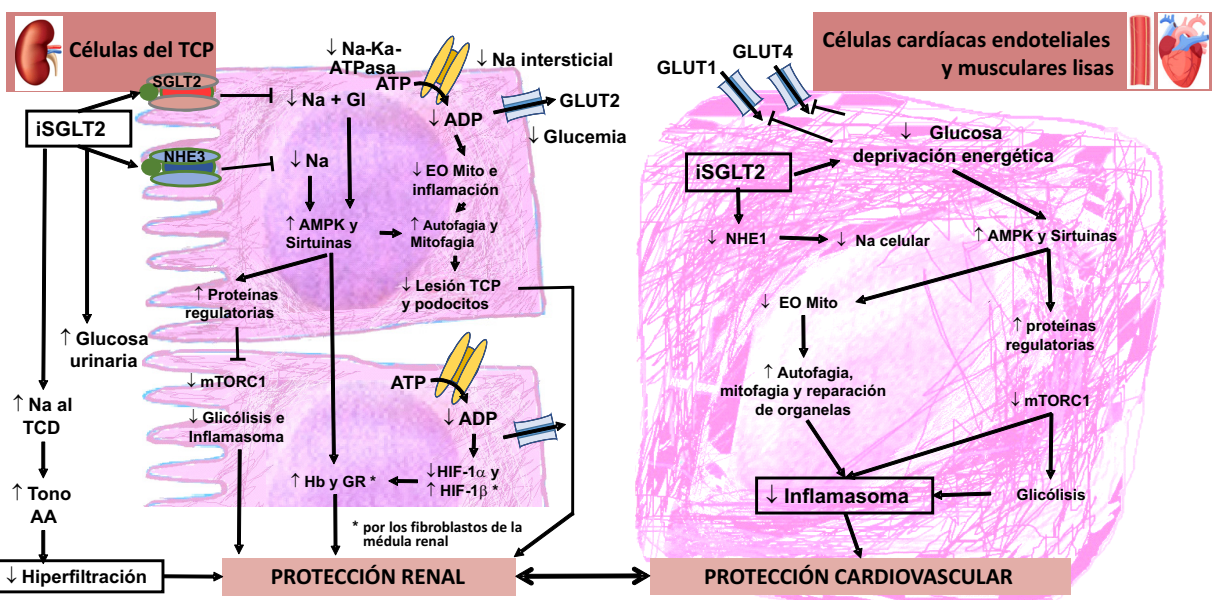
NHE: Intercambiador Na<sup>+</sup> H<sup>+</sup>

1. Maliha G, et al. SGLT2 inhibitors: their potential reduction in blood pressure. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9:48-53.
2. Zelniker TA, et al. Cardiac and renal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in diabetes: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:1845-5.
3. Verma S, et al. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018;61:2108-17.
4. Sarzani R, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: peculiar "hybrid" diuretics that protect from target organ damage and cardiovascular events. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020;24(30):1622-32.
5. Reed JW. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on blood pressure. *Vasc Health Risk Manag.* 2016;12:393-405.
6. Upadhyaya B, et al. Newer Drugs to Reduce High Blood Pressure and Mitigate Hypertensive Target Organ Damage. *Curr Hypertens Rep.* 2022; 24(1):1-20.

**Fig. 1.** Efectos vasculares, cardíacos y renales de iSGLT-2 que contribuyen a reducir los riesgos

Estos efectos, que denominamos pleiotrópicos, en realidad se pueden entender mejor si consideramos que dependen centralmente de la acción que estos fármacos tienen a nivel celular y mitocondrial, protegiendo los diversos tejidos y órganos del estrés oxidativo y la inflamación. La Figura 2 sintetiza la complejidad de estos efectos para los médicos y dan soporte a la multiplicidad de los resultados clínicos beneficiosos.

Las gliflozinas son una realidad que parece implicar un cambio de era en el tratamiento de las muchas enfermedades crónicas progresivas. Tomando en cuenta datos preliminares experimentales es posible que estos fármacos puedan ser utilizados no solamente para el tratamiento, sino también en la prevención primaria de enfermedades muy frecuentes (metabólicas, cardíacas, vasculares, renales, neurocognitivas) y quizá puedan influir en la declinación celular que genera el envejecimiento.



EO Mito: estrés oxidativo mitocondrial; NHE: cotransporte sodio- hidrógeno AA: arteriola aferente; TCP y TCD túbulo contorneado proximal y distal, respectivamente Hb y GR: hemoglobina y glóbulos rojos; mTORC: mammalian Target of Rapamycin Complex; AMPK: activated protein kinase; HIF: hypoxia inducible factor; NHE: intercambiador Na<sup>+</sup> H<sup>+</sup>

*J Clin Invest.* 2023;133(5):e167700 / *Circulation.* 2022 Nov;146(18):1383-1405.

**Fig. 2.** Principales mecanismos celulares y subcelulares de los iSGLT2