

# Inhibidores de Los Sglt2: Efectos Renales, Extrarenales y Nuevas Perspectivas



**AUTORES:**

***González Hoyos I<sup>1</sup>, Monkowski M<sup>1</sup>, Forrester M<sup>1</sup>,  
Trimarchi H<sup>2</sup>***

1: Servicio de Nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina.

2: Jefe del Servicio de Nefrología y trasplante renal Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina.



# INHIBIDORES DE LOS SGLT2: EFECTOS RENALES, EXTRARENALES Y NUEVAS PERSPECTIVAS

## **Autores:**

González Hoyos I<sup>1</sup>, Monkowski M<sup>1</sup>, Forrester M<sup>1</sup>, Trimarchi H<sup>2</sup>

1: Servicio de Nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

2: Jefe del Servicio de Nefrología y trasplante renal Hospital Británico de  
Buenos Aires, Argentina

Título abreviado: Inhibidores de SGLT2

Dirección postal: Dr. Ivan González Hoyos, Servicio de Nefrología  
Hospital Británico, Perdriel 74, 1280, Buenos Aires, Argentina

Fax (54-11) 43096400 Int. 2551/2

e-mail: ivanghq@gmail.com

## RESUMEN

El control glucémico estricto de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no han resultado ser del todo efectivas para disminuir las complicaciones cardiovasculares. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), una nueva clase de fármaco aprobada inicialmente para el tratamiento de la diabetes, han demostrado tener un perfil metabólico favorable. Inicialmente indicadas solo como agentes hipoglucemiantes, los efectos de los iSGLT2 se han ido expandiendo más allá; habiendo logrado reducir significativamente las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, mortalidad cardiovascular y por todas las causas, así como enlentecer la progresión de la insuficiencia renal crónica. Los efectos de los iSGLT2 se extienden más allá del control glucémico, e incluye otros beneficios como mejoras en la presión arterial, peso corporal, concentración de ácido úrico, esteatosis hepática, estrés oxidativo e inflamación. En esta revisión, haremos énfasis en la evidencia que sustenta su uso para efectos extra glucémicos sobre todo en los potenciales mecanismos que brindan protección cardiorenal.

## PALABRAS CLAVES

Inhibidores de SGLT2, IRC, albuminuria, efectos cardiovasculares

## **ABSTRACT**

Strict glycemic control in patients with type 2 diabetes has not been entirely effective on diminishing cardiovascular complications. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i), a new drug class approved for the treatment of diabetes, has shown a favorable metabolic profile and has significantly reduced hospitalization for heart failure, cardiovascular and total mortality, and progression of chronic kidney disease. The beneficial effects of SGLT2 inhibition extend beyond glycaemic control, and includes improvement in blood pressure, body weight, uric acid concentrations, liver steatosis, oxidative stress and inflammation. In this review, we summarize the evidence for extra-glycemic effects of SGLT2i and the potential mechanisms driving cardiorenal protection exerted by this class of medication.

## **KEYWORDS**

SGLT2 inhibitors, CKD, albuminuria, cardiovascular effects

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una patología compleja, multisistémica, con una incidencia y prevalencia en aumento en la población general <sup>(1)</sup>. La predisposición genética, malos hábitos alimenticios, el sedentarismo y el tabaquismo; entre otros, hacen de esta una entidad de difícil abordaje por la dificultad de controlar sus potenciales efectos sobre la salud en una población cada vez más longeva <sup>(2) (3) (4) (5)</sup>. Al día de hoy, constituye uno de los principales factores de riesgo cardiovasculares; con una mayor prevalencia de enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca en las personas que la padecen <sup>(6)</sup>.

La principal causa de insuficiencia renal crónica (IRC) y de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) identificable es la DM <sup>(7)</sup>. La fisiopatología de la nefropatía diabética (ND) es compleja, con mecanismos superpuestos y respuestas celulares aberrantes.

Los tratamientos actuales para la DM empezaron desde hace aproximadamente un siglo con el uso de la insulina, con aparición de múltiples medicamentos orales posteriormente <sup>(8)</sup>. Más allá de buscar valores objetivos de glucemia y hemoglobina glicosilada (HbA1C), la aparición de nuevos fármacos han logrado no solo tener impacto sobre la glucosa sérica sino también mitigar el impacto del efecto sobre el eje cardiorrenal de la DM. Estos podrían llegar a convertirse en los próximos años en la piedra angular del tratamiento de la nefropatía diabética <sup>(9)</sup>.

Los inhibidores de los SGLT2 (iSGLT2), surgen como una nueva clase de droga aprobada para el tratamiento de la DM con un perfil metabólico beneficioso; disminuyendo los eventos ateroscleróticos, la mortalidad cardiovascular y por todas las causas; así como la progresión de la IRC. Si bien originalmente estos fueron concebidos como agentes hipoglucemiantes, su uso se ha diversificado al tratamiento de la insuficiencia cardíaca y de la IRC, incluso en pacientes no diabéticos. La evidencia cada vez más contundente acerca de los beneficios de los iSGLT2 y nos obliga a familiarizarnos con esta nueva clase de fármacos <sup>(10)</sup>.

En condiciones normales, los riñones filtran alrededor de 180 gramos de glucosa por día a nivel glomerular con reabsorción completa a nivel tubular. Esta misma se da por gradiente electroquímico en cotransporte con el sodio (Na); gradiente mantenido por la bomba Na/K ATPasa basolateral. La glucosa ingresa a través del cotransportador Na/Glu 1 y 2 (SGLT1 y 2) y sale de forma pasiva a través de la membrana basolateral.

Los SGLT2 y su participación en la reabsorción tubular de la glucosa es conocida desde la década de 1990 <sup>(11)</sup>. Se expresan de forma casi exclusiva en el riñón (*fundamentalmente en el segmento S1 del túbulo contorneado proximal*) y reabsorben aproximadamente el 90% de la glucosa filtrada. Por otro lado, los SGLT1 se expresan en riñón, intestino y corazón; reabsorben aproximadamente el 10% de la glucosa filtrada en los segmentos S2 y S3 del túbulo contorneado proximal.

Es importante recordar que los riñones tienen un rol fundamental no solo en la reabsorción de la glucosa sino también en la gluconeogénesis a partir de sustratos como lactato, glutamina, alanina, piruvato y fructosa <sup>(12)</sup>, aportando cerca del 10% de la gluconeogénesis que se realiza en el organismo.

## La diabetes y su impacto sobre el riñón

La fisiopatología de la ND involucra múltiples mecanismos hemodinámicos y metabólicos.

A nivel hemodinámico, la activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) y la hiperfiltración glomerular (*gracias al aumento de factores que incrementan la vasodilatación de la arteriola aferente y de factores que incrementan la vasoconstricción de la arteriola eferente*) activan mecanismos de inflamación y cicatrización contribuyendo con el avance de la ND, así como hipertrofia, glomerulomegalia y daño podocitario.

El incremento de la glucosa filtrada conlleva a la activación de los receptores SGLT2, con el posterior incremento en la absorción proximal de glucosa y sodio <sup>(13)</sup>.

La función tubular también juega un rol determinante en la fisiopatología de la ND. La diabetes se asocia con una menor oferta distal de sodio en la mácula densa gracias a la hipertrofia que ocurre en el túbulo proximal. Esta provoca a un upregulation de los cotransportadores sodio/glucosa 1 y 2 (SGLT1 y SGLT2), disminuye el cloruro de sodio que se le ofrece a mácula densa y activa mecanismos de compensación: Mayor vasodilatación de la arteriola aferente, flujo plasmático renal (FPR) y mayor filtrado glomerular (FG)<sup>(10)</sup>.

Dichos mecanismos generan en consecuencia menor gasto energético en el túbulo distal, disminuye la actividad de la adenosina y contribuye también a la vasodilatación de la arteriola aferente <sup>(14)</sup>.

La mayor absorción de glucosa conlleva a la mayor biodisponibilidad de glucosa intracelular, estimulando la síntesis de fructosa y activando la vía de los polioles. La mayor síntesis de ácido úrico intracelular como consecuencia de la activación de dicha ruta traerá entonces en consecuencia mayor estrés oxidativo intracelular, lesión mitocondrial, depleción de adenosin tri fosfato (ATP), injuria endotelial, activación del SRAA e incremento de la transición epitelio mesenquimatoso <sup>(15)(16)</sup>. La infiltración intersticial por el exceso de fibroblastos contribuye también a la fibrosis intersticial progresiva <sup>(17)</sup>.

El incremento en la producción de la matriz mesangial es consecuencia de la actividad de las especies reactivas de oxígeno y la consecuente activación de la proteincinasa C (PKC), la proteincinasa mitógeno activada y el factor nuclear kB (FN - kB) <sup>(18)</sup>.

El factor eritroide nuclear 2 - factor relacionado 2 (Nrf2) es un regulador de la síntesis de factores antioxidantes y citoprotectores; que si bien se encuentran activados de forma adaptativa en la diabetes no logran compensar el efecto del estrés oxidativo de la hiperglucemia <sup>(19)</sup>.

Como fue mencionado previamente, la ND activa el SRAA, estimulando no solo la síntesis de angiotensina II (ATII) sino también una mayor expresión podocitaria de receptores de angiotensina I <sup>(20)</sup>. La apoptosis podocitaria se explica en parte por el efecto de la vía notch y su efecto de downregulation sobre la expresión de la nefrina <sup>(21)</sup>, lesionando así la hendidura diafragmática y contribuyendo con la aparición de proteinuria en la ND.

Otras rutas metabólicas como la vía de los mTOR, el cross talk entre la renina y el FGF<sup>23</sup>, la activación de la endotelina 1 han sido también descritas como partícipes en los fenómenos de inflamación y fibrosis en la

ND <sup>(22)</sup> <sup>(23)</sup> <sup>(24)</sup>.

La mayor expresión en la superficie celular de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4); principalmente en células tubulares y endoteliales trae consigo la dimerización del receptor del factor de crecimiento transformante B (TGFB) y el receptor tipo 1 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR1). Estos últimos se asocian a una mayor transición epitelio mesenquimatoso y fibrosis <sup>(25)</sup>.

El uso de los iSGLT2 demostró como la restauración del feedback tubuloglomerular y la consecuente disminución en la hiperfiltración glomerular, sumado a otros múltiples efectos metabólicos enlentecen la progresión de la IRC.

## Efectos renales de los iSGLT2

Se cree que el efecto protector de los iSGLT2 sobre el riñón está dado tanto por mecanismos hemodinámicos como no hemodinámicos <sup>(26)</sup>.

La restauración del feedback tubuloglomerular; con el posterior aumento de la oferta distal de sodio en la mácula densa trae consigo la disminución de la presión intraglomerular al estimular la vasoconstricción de la arteriola aferente. Como consecuencia, se disminuye la hiperfiltración glomerular y el daño relacionado con la misma <sup>(27)</sup>.

El estudio EMPA - REG (*Empagliflozina, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*) con análisis posteriores demostró como la Empagliflozina estabilizó y retrasó la progresión de la IRC en pacientes con DBT tipo 2 y enfermedad cardiovascular, independientemente de la medicación de base que altere la hemodinamia glomerular y sin incrementos de eventos adversos renales <sup>(28)</sup>.

El uso de los iSGLT2 también ha conseguido demostrar un efecto sobre la albuminuria, particularmente en pacientes con albuminurias moderadas a severas <sup>(29)</sup>.

La disminución de la demanda de la bomba Na/K ATP en membrana baso lateral de la célula tubular (*para mantener el gradiente electroquímico*) provoca que los miofibroblastos (*inducidos por el estrés*) reviertan su estado a fibroblastos productores de eritropoyetina <sup>(30)</sup>. Sumado a esto, la contracción de volumen provocado por efecto natriurético y diuresis osmótica contribuyen también al aumento de la hemoglobina y hematocrito sérico con el uso de los iSGLT2 <sup>(31)</sup>.

Efectos similares se han propuestos sobre la función mitocondrial al disminuir la carga sobre la célula tubular proximal gracias a un descenso del daño inducido por hipoxia, el uso de ATP y la fragmentación mitocondrial <sup>(32)</sup>.

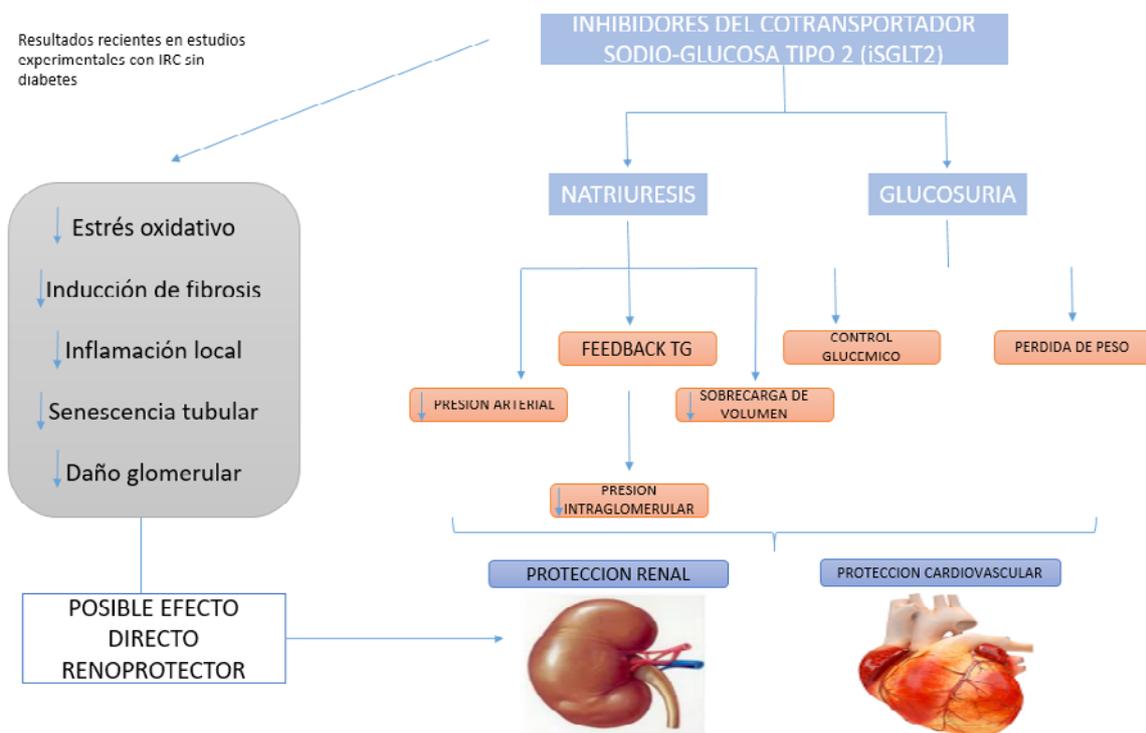
La disminución del ácido úrico se ve estimulada con el uso de los SGLT2 ya que la glucosuria a nivel del túbulo contorneado proximal compite con el urato por el transportador Glut9b; estimulando así la uricosuria <sup>(33)</sup>. Si bien este mecanismo genera una disminución de los eventos cardiorrenales, su efecto es modesto en los pacientes con estadios más avanzados de la IRC (*al depender el efecto del mismo de la función renal*) <sup>(34)</sup>.

Derivado de ensayos en ratones; se presume también que los iSGLT2 cuentan con propiedades anti fibróticas

y anti inflamatorias que podrían tener efectos sobre la evolución de la ND. La Canagliflozina demostró disminución de la producción de angiotensina intrarrenal, la infiltración de macrófagos/monocitos, y el estrés oxidativo <sup>(35)</sup>. Otros estudios también demostraron cómo la Canagliflozina disminuyó los niveles de fibronectina, receptor 1 factor de necrosis tumoral, metaloproteinasa 7 e interleuquina 6 <sup>(36)</sup>.

Las propiedades anti fibróticas a nivel túbulo intersticial de los iSGLT2 podrían estar también relacionadas con el aumento de los niveles de Klotho <sup>(37)</sup>.

Se ha asociado a los iSGLT2 al control de la presión arterial, esto como consecuencia de la natriuresis y diuresis osmótica, produciendo una reducción del LEC. Se observó en estudios fase III reducciones de 5-6 mm hg en TAS y 1-2 mm Hg en TAD <sup>(38)</sup>. Mayores reducciones se logran en pacientes con presión arterial basal superiores. Este efecto parece ser independiente a la mejoría del control glucémico.



**Figura 1.** Efectos hemodinámicos y no hemodinámicos de los iSGLT2

## Efectos extrarrenales:

La extensión de la utilización de los iSGLT2 con efectos diferentes a la reducción de la glucemia y HbA1C (*más allá de los efectos descritos a nivel renal*) han sido publicados en diferentes trabajos; con efectos potencialmente benéficos en distintos órganos y sistemas.

## Efectos Cardiovasculares

Numerosos CVOTs (*Cardiovascular Outcome Trials*) han evaluado la efectividad de los iSGLT2 para reducir los eventos adversos cardiovasculares mayores (*ECVM o MACE, de las siglas en inglés Major Adverse Cardiovascular Events*) caracterizados por: Stroke no fatal, infarto de miocardio (IM) no fatal y mortalidad cardiovascular. Los distintos ensayos clínicos con iSGLT2 han demostrado reducir los ECVM entre un 15-20%, así como hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, incluso en pacientes no diabéticos <sup>(39) (40) (41) (42) (43)</sup>.

Los mecanismos fisiopatológicos que explican los resultados cardiovasculares favorables de los iSGLT2 no están aún del todo dilucidados. Si bien se ha visto que este grupo de fármacos actúan favorablemente sobre el control glucémico, la adiposidad visceral, hiperinsulinemia, presión arterial, rigidez arterial y albuminuria, entre otros, estos efectos son considerados insuficientes para explicar la precocidad y magnitud de la mejoría observada a nivel del sistema cardiovascular <sup>(44)</sup>. Se han propuesto tres hipótesis fisiopatológicas para explicarlo:

**1) Hipótesis diurética:** A través de la inhibición del cotransportador SGLT2 a nivel tubular proximal se produce natriuresis por inhibición de la reabsorción de sodio y diuresis osmótica por glucosuria, con la consecuente contracción de volumen. La natriuresis es transitoria <sup>(45)</sup>, mientras que el mecanismo de diuresis osmótica es persistente, lo cual podría explicar en parte este efecto a largo plazo <sup>(39)</sup>. La disminución del líquido extracelular promueve protección cardiovascular a través de disminución en la demanda de oxígeno miocárdico, disminución en la tensión parietal ventricular y en la presión de llenado del ventrículo izquierdo, así como de la congestión pulmonar sistémica <sup>(46)</sup>. A diferencia de otros diuréticos, los iSGLT2 no activan al sistema neurohumoral, razón por la cual podría también explicarse su efectos a largo plazo <sup>(47)</sup>.

**2) Hipótesis energética:** Los pacientes con cardiopatía diabética modifican su perfil metabólico y utilizan la oxidación de ácidos grasos casi exclusivamente para obtener energía, debido a su imposibilidad para utilizar glucosa en contexto de aumento en la resistencia a la insulina en los miocitos <sup>(48)</sup>. La oxidación de ácidos grasos (AG) es energéticamente menos eficiente que la oxidación de glucosa; y a su vez provee un perfil cardiotóxico debido a que generan lipotoxicidad y aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Los iSGLT2, al disminuir la glucemia, disminuyen la relación insulina/glucagón, lo cual estimula la movilización lipídica desde sus reservorios y la oxidación hepática, con la consecuente cetogénesis. Los cuerpos cetónicos proveen al corazón una eficiencia energética mayor a los AG y casi similar a la glucosa, ofreciendo a pacientes con cardiopatía diabética optimización en la producción energética, disminución del estrés oxidativo un efecto antiarrítmico producto de la disminución de ROS <sup>(49) (50)</sup>.

**3) Hipótesis del sodio:** La homeostasis del sodio y el calcio por parte de los miocitos resulta crucial en el funcionamiento cardíaco. En los miocitos, el sodio intracelular (Nai) juega un papel clave en el mecanismo excitación/contracción y en la regulación mitocondrial redox, mientras que el calcio mitocondrial (Cam) es un factor fundamental en la regeneración del NADH (necesario para la producción de ATP) y NADPH (defensa oxidativa). En pacientes con insuficiencia cardíaca se produce un aumento en la actividad del NCX (cotransportador Na/Ca del sarcolema, lo que produce aumento del eflujo de Ca desde el sarcolema al extracelular, produciendo indirectamente disminución del Cam) y aumento del Nai debido a un incremento en la actividad del intercambiador Na/H del sarcolema. El aumento del Nai activa mecanismos intracelulares que provocan aumento de ROS, lo cual incrementa la síntesis y depósito de fibras colágenas en la matriz extracelular con la consecuente fibrosis, además de activar al intercambiador mitocondrial NCLX, lo cual disminuye aún más el Cam<sup>(44)</sup>.

Se reportó recientemente que la empagliflozina es capaz de disminuir el Nai y el Ca citoplasmático en miocitos a través de la inhibición del intercambiador Na/H (NHE) sarcolémico, y esto; a su vez, de forma secundaria provoca disminución de la actividad NCLX mitocondrial<sup>(51)</sup>.

Con respecto a la fibrosis cardíaca inducida por mecanismos inflamatorios, la dapagliflozina lograría incrementar significativamente la actividad de macrófagos antiinflamatorios (M2) en el corazón infartado<sup>(52)</sup>. A su vez, la empagliflozina reduce la expresión de TGF-beta (agente proinflamatorio y profibrótico por excelencia, con la consecuente disminución en los niveles de colágeno tipo I y III en ratas diabéticas comparado con ratas sanas y diabéticas sin tratamiento) así como la expresión de Nox4 (*Agente profibrótico*)<sup>(53)</sup>.

## Peso Corporal

El descenso de peso en los pacientes que usan iSGLT2 es producto de la pérdida de tejido adiposo. Estos iSGLT2 promueven disminuciones de entre 240-320 calorías por día al excretar 60-80 gramos por día de glucosa. Esta reducción es consistente en todos los estudios y para todos los fármacos de la familia, ya sea como monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos<sup>(54)</sup>. El 60-70% del peso perdido con dapagliflozina fue grasa<sup>(54)</sup>. Se cree que se alcanza una meseta y la pérdida de peso se hace mucho menor que la pérdida de calorías que se asume genera la glucosuria. También se observó disminución de la grasa epicárdica.

## Perfil Lipídico

Los datos surgidos de los distintos ensayos clínicos acerca de la mejoría en el perfil lipídico son inconsistentes, sin embargo se observó que los iSGLT2 causan leves disminuciones de los niveles de triglicéridos<sup>(55)</sup> y aumento leve en los niveles de colesterol HDL<sup>(39)</sup>. Estos efectos favorables, sin embargo, se ven acompañados de incrementos poco significativos de colesterol LDL.

## Efectos Hepáticos

La esteatosis hepática no alcohólica contribuye a la fisiopatología de la DBT ya que juegan un papel preponderante en la resistencia a la insulina, inflamación sistémica y riesgo cardiovascular <sup>(56)</sup>. Eriksson et al. reportaron una disminución en el contenido graso hepático medido por resonancia magnética con dapagliflozina comparado con placebo, así como disminución significativa de biomarcadores de daño hepático como transaminasas y gamma glutamil transpeptidasa <sup>(57)</sup>.

## Disfunción Endotelial

Junto a la rigidez arterial, la disfunción endotelial actúa como predictor de eventos cardiovasculares y mortalidad <sup>(58)</sup>. La Empagliflozina demostró reducir significativamente parámetros de rigidez arterial como pulso carotídeo y radial y velocidad en la onda de pulso <sup>(47)</sup>.

El efecto se observó que es independiente a cambios en la presión arterial. A su vez, canagliflozina mejoró la velocidad en la onda de pulso carotídea-femoral en 30 pacientes con DBT luego de 6 meses de tratamiento <sup>(59)</sup>.

## Uso de los iSGLT2 en la práctica clínica:

El último consenso reportado por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el estudio de la diabetes (EASD) en DBT tipo 2, sugiere como tratamiento de primer línea la metformina asociado a cambios en el estilo de vida, debido a que provocan disminución en la HbA1C con un promedio de 0.5-0.9% <sup>(60) (61) (62) (63)</sup>. El uso de los iSGLT2 se recomienda tanto para pacientes con factores de riesgo cardiovascular como con insuficiencia renal crónica (Tasa de filtrado glomerular o TFG 30-60 ml/min), insuficiencia cardíaca con fracción de eyección menor a 45% o con una relación albuminuria/creatininuria mayor a 30 mg/gr como fármacos de segunda línea <sup>(64)</sup>. Basado en los resultados arrojados por el estudio CREDENCE, la actualización 2019 de la ADA sugiere el uso de iSGLT2 para la prevención de la insuficiencia renal, eventos cardiovasculares o ambas en pacientes con filtrado glomerular mayor a 30 ml/min, particularmente en aquellos con albuminuria severa (*Grado A de recomendación*) <sup>(65)</sup>. Otra indicación sería en pacientes sin factores de riesgo cardiovasculares en los cuales no se ha logrado el objetivo de HbA1C y tienen indicado el descenso de peso.

Los efectos adversos más frecuentemente observados con este grupo de fármacos son: Deterioro en la función renal secundario a depleción de volumen (2-6% en la población general, 3-14% en mayores de 65 años), infecciones micóticas en el tracto genital (7-8%, en mujeres, 2-3% en hombres), infecciones del tracto urinario (4-6%). Particular atención se debe tener en pacientes inmunosuprimidos y con mayores de 75 años debido a los episodios de infecciones y deshidratación. Sobre esta última, principalmente si están tratados concomitantemente con diuréticos <sup>(66)</sup>. La cetoacidosis diabética esta ocurre en menos del 1% de los casos. Las hipoglucemias son infrecuentes, pudiendo presentarse con el uso combinado de los iSGLT2 con sulfonilureas o insulina.

En el estudio CREDENCE, el efecto de canagliflozina sobre la duplicación de la creatinina, evolución a IRCT o mortalidad de causa renal fue similar a través de los distintos valores de TFG hasta un mínimo de 30 ml/min.

Sus efectos sobre mortalidad CV, IM no fatal o stroke no fatal no fueron modificados por la función renal basal<sup>(41)</sup>. Un metaanálisis reciente mostró que los iSGLT2 reducen el riesgo de progresión de la enfermedad renal a través de todos los niveles de función renal medido por la TFG estudiados al día de hoy, incluyendo un 30% de reducción de riesgo en pacientes con TFG 30-45 ml/min, en quienes el efecto hipoglucemiante es escaso<sup>(60)</sup>. De esta manera, se ha observado que el efecto absoluto en el tratamiento con iSGLT2 es al menos, o incluso mayor, en pacientes con TFG menor a 60 ml/min que con función renal normal. De modo que la evidencia acumulada es lo suficientemente fuerte como para priorizar el tratamiento con iSGLT2 en pacientes con DBT tipo 2 e IRC, incluyendo aquellos con TFG inicial entre 30-45. No obstante, si bien durante el CREDENCE los pacientes que cayeron por debajo de 30 ml/min siguieron randomizados hasta llegar insuficiencia renal crónica terminal (IRCT)/diálisis, la Food and Drug Administration (FDA) permite continuar con dicho tratamiento con esos valores de TFG pero solamente si el paciente ya lo había iniciado previamente<sup>(67)</sup>. Recientemente, el estudio DAPA-HF fue el primero en enrolar pacientes con y sin DBT tipo 2. El outcome primario, que fue visita urgente al hospital por insuficiencia cardíaca, hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte de causa cardiovascular, fue similar en pacientes con y sin diabetes<sup>(43)</sup>.

Este resultado apoya la hipótesis de un eventual beneficio en pacientes no diabéticos. El uso de dapagliflozina está aprobado en paciente con DBT tipo 2 y TFG hasta 45 ml/min<sup>(64)</sup>.

**Uso concomitante con inhibidores del SRAA:** El estudio CREDENCE provee evidencia suficiente acerca de la protección renal y CV con canagliflozina en conjunto con inhibidores del SRA, de hecho uno de los criterios de inclusión del mismo es utilización de inhibidores del SRA. No se ha evidenciado mayor riesgo de hipotensión, hiperkalemia ni IRA su uso conjunto, aunque el riesgo podría incrementarse con la disminución de la TFG<sup>(68)</sup>. La evidencia podría mostrar beneficio en protección renal con el uso de iSGLT2 sin inhibidores del SRAA<sup>(42)</sup>.

**Utilización de iSGLT2 con diuréticos:** La depleción de volumen podría ser potencialmente la consecuencia más seria de su uso combinado (principalmente con diuréticos de asa)<sup>(69)</sup>. Para minimizar este riesgo se recomienda no iniciar tratamiento con iSGLT2 en pacientes con indicación de tratamiento diurético y estatus volumétrico inestable o con hipovolemia. En el caso de que la combinación sea con diuréticos de asa deberá ajustarse las dosis a las condiciones del paciente. Datos surgidos de análisis de subgrupos del estudio EMPA-REG demostraron que el uso de diuréticos no alteró el riesgo de efectos adversos relacionados a función renal o estado volumétrico<sup>(70) (28)</sup>.

Dos estudios ongoing (DAPA-CKD y EMPA-KIDNEY) están enrolando pacientes sin DBT2, y eso se espera que provea evidencia aún más firme acerca de los efectos de iSGLT2 en outcomes cardiorrenales en pacientes no diabéticos<sup>(71) (72)</sup>. Estos trials también incluyen pacientes con TFG iniciales de hasta 20 ml/min, lo cual podría aportar información acerca del beneficio del tratamiento con pacientes con IRC en estadios avanzados.

## CONCLUSIONES:

Los distintos tratamientos tanto de la DBT como de sus complicaciones han ido en evolución permanente desde el uso de los análogos de insulina hasta estos tiempos, con el advenimiento de los iSGLT2. En el transcurso evolutivo, y bajo nuestro análisis actual, se han logrado resultados que no siempre han ido por los mismos caminos, respecto al control glucémico estricto y de sus complicaciones (*micro, macrovasculares y perfil metabólico*). De esta manera, durante muchos años se trataron de buscar opciones terapéuticas que sean efectivas tanto en el control glucémico y en los valores de HbA1C, como en las complicaciones orgánicas. A tal punto que los efectos cardio-reno-metabólicos de los iSGLT2, así como su capacidad para el control glucémico han revolucionado el tratamiento de la DBT, mostrándose eficaces para mejorar ambos parámetros. Algunos de sus mecanismos son conocidos y explicados mientras que otros aún son motivo de hipótesis e investigación. Tales son los beneficios de este grupo de fármacos que muchos de los ensayos clínicos en la actualidad han incluido pacientes no diabéticos. La información disponible al momento mostró efectos beneficiosos tanto en diabéticos como en no diabéticos. Parte de sus beneficios se han observado en pacientes con IRC. Lo que aún no ha sido del todo dilucidado es hasta que valor de TFG son efectivos, y para cuál de sus mecanismos. Algunos estudios mostraron beneficio con su uso en IRC severa o incluso en hemodiálisis o post trasplante renal, como la canagliflozina, pero solo si el paciente ya lo venía recibiendo previamente. De esta manera, esperamos que en el futuro se nos brinde mayor evidencia acerca del uso (ya sea inicio o continuidad de tratamiento) en pacientes con IRC, a través de los distintos valores de TFG, de los iSGLT2, una familia que a esta altura parece estar revolucionando la medicina moderna.

## REFERENCIAS

1. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Johansen K, et al. United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2012 Jan; 59 (Suppl 1):A7, 1–420.
2. Kruzel-Davila E, Wasser WG, Aviram S, Skorecki K. APOL1 nephropathy: from gene to mechanisms of kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Mar;31(3):349–58.
3. Corbin KD, Driscoll KA, Pratley RE, Smith SR, Maahs DM, Mayer-Davis EJ, et al. Obesity in Type 1 Diabetes: Pathophysiology, Clinical Impact, and Mechanisms. *Endocr Rev.* 2018 Oct 1;39(5):629–63.
4. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 Mar;34(3):509–15.
5. Burrows NR, Li Y, Geiss LS. Incidence of Treatment for End-Stage Renal Disease Among Individuals With Diabetes in the U.S. Continues to Decline . Vol. 33, *Diabetes Care.* 2010. p. 73–7.
6. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2019 Mar 5;139(10):e56–528.
7. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Feb;24(2):302–8.
8. Vecchio I, Tornali C, Bragazzi NL, Martini M. The Discovery of Insulin: An Important Milestone in the History of Medicine. *Front Endocrinol .* 2018 Oct 23;9:613.
9. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Vol. 393, *The Lancet.* 2019. p. 31–9.
10. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Feb 4;75(4):422–34.
11. Wright EM, Loo DDF, Hirayama BA. Biology of Human Sodium Glucose Transporters. Vol. 91, *Physiological Reviews.* 2011. p. 733–94.
12. Nakagawa T, Johnson RJ, Andres-Hernando A, Roncal-Jimenez C, Sanchez-Lozada LG, Tolan DR, et al. Fructose Production and Metabolism in the Kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2020 May;31(5):898–906.
13. Sharaf El Din Usama A.A, Salem MM, Abdulazim DO. Diabetic nephropathy: Time to withhold development and progression - A review. Vol. 8, *Journal of Advanced Research.* 2017. p. 363–73.
14. Vallon V, Schroth J, Satriano J, Blantz RC, Thomson SC, Rieg T. Adenosine A1 Receptors Determine

- Glomerular Hyperfiltration and the Salt Paradox in Early Streptozotocin Diabetes Mellitus. Vol. 111, *Nephron Physiology*. 2009. p. 30–p38.
15. Bjornstad P, Lanaspá MA, Ishimoto T, Kosugi T, Kume S, Jalal D, et al. Fructose and uric acid in diabetic nephropathy. *Diabetología*. 2015 Sep;58(9):1993–2002.
16. Sánchez-Lozada LG, Lanaspá MA, Cristóbal-García M, García-Arroyo F, Soto V, Cruz-Robles D, et al. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations. *Nephron Exp Nephrol*. 2012 Dec 7;121(3-4):e71–8.
17. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, Sánchez-Lozada LG, Kang D-H, Ritz E. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Sep;28(9):2221–8.
18. Kashihara N, Haruna Y, Kondeti VK, Kanwar YS. Oxidative Stress in Diabetic Nephropathy. Vol. 17, *Current Medicinal Chemistry*. 2010. p. 4256–69.
19. Kim HJ, Vaziri ND. Contribution of impaired Nrf2-Keap1 pathway to oxidative stress and inflammation in chronic renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010 Mar;298(3):F662–71.
20. Durvasula RV, Petermann AT, Hiromura K, Blonski M, Pippin J, Mundel P, et al. Activation of a local tissue angiotensin system in podocytes by mechanical strain. Vol. 65, *Kidney International*. 2004. p. 30–9.
21. Gagliardini E, Perico N, Rizzo P, Buelli S, Longaretti L, Perico L, et al. Angiotensin II contributes to diabetic renal dysfunction in rodents and humans via Notch1/Snail pathway. *Am J Pathol*. 2013 Jul;183(1):119–30.
22. Lieberthal W, Levine JS. The Role of the Mammalian Target Of Rapamycin (mTOR) in Renal Disease. Vol. 20, *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009. p. 2493–502.
23. Zanchi C, Locatelli M, Benigni A, Corna D, Tomasoni S, Rottoli D, et al. Renal expression of FGF23 in progressive renal disease of diabetes and the effect of ACE inhibitor. *PLoS One*. 2013 Aug 14;8(8):e70775.
24. Žeravica R, Čabarkapa V, Ilinčić B, Sakač V, Mijović R, Nikolić S, et al. Plasma endothelin-1 level, measured glomerular filtration rate and effective renal plasma flow in diabetic nephropathy. Vol. 37, *Renal Failure*. 2015. p. 681–6.
25. Kanasaki K, Shi S, Kanasaki M, He J, Nagai T, Nakamura Y, et al. Linagliptin-Mediated DPP-4 Inhibition Ameliorates Kidney Fibrosis in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice by Inhibiting Endothelial-to-Mesenchymal Transition in a Therapeutic Regimen. Vol. 63, *Diabetes*. 2014. p. 2120–31.
26. Vergara A, Jacobs-Cachá C, Soler MJ. Sodium-glucose cotransporter inhibitors: beyond glycaemic control. *Clin Kidney J*. 2019 Jun 1;12(3):322–5.
27. Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms,

and Clinical Applications. *Circulation*. 2016 Sep 6;134(10):752–72.

28. Gert J Mayer DZIC. Analysis from the EMPA-REG OUTCOME® trial indicates empagliflozin may assist in preventing the progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes irrespective of medications that alter intrarenal hemodynamics. *Kidney International*. 2019 Aug;96(2):489–504.

29. Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, Matthews DR, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Effect of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes across Different Levels of Albuminuria: Data from the CANVAS Program. *J Am Soc Nephrol*. 2019 Nov;30(11):2229–42.

30. Motoaki Sano SG. Possible Mechanism of Hematocrit Elevation by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Associated Beneficial Renal and Cardiovascular Effects. *Circulation*. 2019 Apr 22;139(17):1985–7.

31. Sano M, Takei M, Shiraishi Y, Suzuki Y. Increased Hematocrit During Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy Indicates Recovery of Tubulointerstitial Function in Diabetic Kidneys. *J Clin Med Res*. 2016 Dec;8(12):844–7.

32. Qiu H, Novikov A, Vallon V. Ketosis and diabetic ketoacidosis in response to SGLT2 inhibitors: Basic mechanisms and therapeutic perspectives. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017 Jul;33(5).

33. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, Yamaguchi J-I, 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 Oct;35(7):391–404.

34. Zhao Y, Xu L, Zhang B, Chen L. Effects Of Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitors on serum uric acid level: A Systematic Review And Meta-analysis. Vol. 32, *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2017. p.89–91.

35. Woods TC, Cooper Woods T, Satou R, Miyata K, Katsurada A, Dugas CM, et al. Canagliflozin Prevents Intrarenal Angiotensinogen Augmentation and Mitigates Kidney Injury and Hypertension in Mouse Model of Type 2 Diabetes Mellitus. Vol. 49, *American Journal of Nephrology*. 2019. p. 331–42.

36. Heerspink HJL, Perco P, Mulder S, Leierer J, Hansen MK, Heinzl A, et al. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. Vol. 62, *Diabetologia*. 2019. p. 1154–66.

37. Navarro González J.F., Martín Núñez E., Ferri C., Donate Correa J., Pérez Delgado N., Hernández Carballo C., Prieto Morín C., Ontoria Aguilera E., Sánchez Quintana F., Mora Fernández C. Resúmenes XLIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología*. 39(Sup. 1):5.

38. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*.

2013 Aug 20;159(4):262–74.

39. 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 Nov 26;373(22):2117–28.

40. 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 Aug 17;377(7):644–57.

41. 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 Jan 24;380(4):347–57.

42. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295–306.

43. McMurray JJV, 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 Nov 21;381(21):1995–2008.

44. Bertero E, Prates Roma L, Ameri P, Maack C. Cardiac effects of SGLT2 inhibitors: the sodium hypothesis. *Cardiovasc Res*. 2018 Jan 1;114(1):12–8.

45. DeFronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S, Liu X, Hong Y, Pfister M, et al. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Oct;36(10):3169–76.

46. McMurray J. EMPA-REG – the “diuretic hypothesis” . Vol. 30, *Journal of Diabetes and its Complications*. 2016. p. 3–4.

47. 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 Jan 29;13:28.

48. Labbe SM, Grenier-Larouche T, Noll C, Phoenix S, Guerin B, Turcotte EE, et al. Increased Myocardial Uptake of Dietary Fatty Acids Linked to Cardiac Dysfunction in Glucose-Intolerant Humans. Vol. 61, *Diabetes*. 2012. p. 2701–10.

49. Shimazu T, Hirschey MD, Newman J, He W, Shirakawa K, Le Moan N, et al. Suppression of oxidative stress by  $\beta$ -hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science*. 2013 Jan 11;339(6116):211–4.

50. Cotter DG, Schugar RC, Crawford PA. Ketone body metabolism and cardiovascular disease. Vol. 304, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2013. p. H1060–76.

51. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RCI, Fiolet JWT, Stienen GJM, Coronel R, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na through inhibition of the cardiac Na /H exchanger in rats and rabbits.

Vol. 60, Diabetología. 2017. p. 568–73.

52. Lee T-M, Chang N-C, Lin S-Z. 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 Mar;104:298–310.

53. Li C, Zhang J, Xue M, Li X, Han F, Liu X, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Feb 2;18(1):15.

54. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Extraglycemic Effects of SGLT2 Inhibitors: A Review of the Evidence. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020 Jan 21;13:161–74.

55. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, Grøndahl MF, Christensen MB, Knop FK, et al. Benefits and Harms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Nov 11;11(11):e0166125.

56. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2010 Sep 30;363(14):1341–50.

57. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, Farooqui KJ, Singh MK, Wasir JS, et al. Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care*. 2018 Aug;41(8):1801–8.

58. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. Vol. 31, *European Heart Journal*. 2010. p. 1865–71.

59. Ramirez AJ, Sanchez MJ, Sanchez RA. Diabetic patients with essential hypertension treated with amlodipine: blood pressure and arterial stiffness effects of canagliflozin or perindopril. *J Hypertens*. 2019 Mar;37(3):636–42.

60. Fine LG, Norman JT. Chronic hypoxia as a mechanism of progression of chronic kidney diseases: from hypothesis to novel therapeutics. Vol. 74, *Kidney International*. 2008. p. 867–72.

61. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Feb;16(2):147–58.

62. Nisly SA, Kolanczyk DM, Walton AM. Canagliflozin, a new sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor, in the treatment of diabetes. Vol. 70, *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2013. p. 311–9.

63. Mikhail N. Place of sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors for treatment of type 2 diabetes. Vol. 5, *World Journal of Diabetes*. 2014. p. 854.

64. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Vol. 63, Diabetologia. 2020. p. 221–8.
65. Association AD, American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. Vol. 42, Diabetes Care. 2019. p. S124–38.
66. Committee on the Proper Use of SGLT2 Inhibitors. Recommendations on the proper use of SGLT2 inhibitors. Diabetol Int. 2020 Jan;11(1):1–5.
67. Highlights of prescribing information. Invokana (canagliflozin) tablets. <http://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/INVOKANA-pi.pdf> (15 [cited 2020 May 17/2020])
68. Lazich I, Bakris GL. Prediction and management of hyperkalemia across the spectrum of chronic kidney disease. Semin Nephrol. 2014 May;34(3):333–9.
69. Cherney DZI, Udell JA. Use of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Hands of Cardiologists: With Great Power Comes Great Responsibility. Circulation. 2016 Dec 13;134(24):1915–7.
70. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. Vol. 6, The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2018. p. 691–704.
71. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, von Eynatten M, Staplin N, Hauske SJ, et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. Clin Kidney J. 2018 Dec;11(6):749–61.
72. Pecoits-Filho R, Perkovic V. Are SGLT2 Inhibitors Ready for Prime Time for CKD?. Vol. 13, Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2018. p. 318–20.

