



## Trabajo Fin de Grado

# **Aplicaciones de iSGLT2 en insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal**

---

**iSGLT2 applications in heart failure and  
renal failure**

Autora

**Marta Alonso Escudero**

Directores

**Dr. Javier Lanuza y Dr. Javier Pueyo**

Facultad de Medicina  
Universidad de Zaragoza  
Curso 2023-2024

## **ÍNDICE**

|  |    |
|--|----|
| 1. Resumen .....   | 1  |
| 2. Abstract.....   | 1  |
| 3. Glosario.....   | 2  |
| 4. Introducción.....   | 3  |
| 5. Objetivos.....  | 5  |
| 6. Material y métodos.....                                       | 6  |
| 7. Resultados y discusión.....                                   | 7  |
| 7.1. Diabetes, insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal..... | 7  |
| 7.2. Mecanismo de acción de iSGLT2.....                          | 8  |
| 7.3. Resultados de iSGLT2 en insuficiencia cardiaca.....         | 11 |
| 7.4. Resultados de iSGLT2 en insuficiencia renal.....            | 18 |
| 7.5. Aplicaciones clínicas.....                                  | 25 |
| 7.6. Seguridad y efectos adversos.....                           | 28 |
| 8. Conclusiones.....   | 30 |
| 9. Bibliografía.....   | 31 |

## **1. RESUMEN**

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) salieron al mercado como fármacos antidiabéticos cuya principal innovación era su capacidad de excretar glucosa a través de los riñones, mecanismo que le otorgaba un poder hipoglucemante independiente de la secreción de insulina. Este trabajo se enfoca en examinar los beneficios cardíacos y renales que se han observado con el uso de iSGLT2. A nivel cardiovascular, estos fármacos se asocian a una disminución de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y la mortalidad cardiovascular y, nivel renal, han demostrado disminuir la progresión de la enfermedad renal y el riesgo de insuficiencia renal aguda. Estos resultados resultan muy alentadores ya que la diabetes mellitus tipo 2, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica son enfermedades muy relacionadas entre sí. Todavía no se conocen con exactitud los mecanismos por los que ejercen estos efectos, pero entre los mecanismos propuestos se incluyen reducción del volumen intravascular, mejora de la función cardiomocítica, reducción de la presión intraglomerular, de la hipoxia renal y mejora de la tensión arterial (TA).

Para llevar a cabo esta revisión sobre los efectos cardio y nefroprotectores de los iSGLT2, se ha realizado una búsqueda en PubMed centrada en metaanálisis y revisiones sistemáticas. También se han consultado guías de práctica clínica de asociaciones internacionales y de la Agencia Española del Medicamento.

## **2. ABSTRACT**

Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (iSGLT2) were introduced to the market as anti-diabetic drugs whose main innovation was their ability to excrete glucose through the kidneys, a mechanism that granted them a hypoglycaemic power independent from insulin secretion. This work focuses on examining the cardiac and renal benefits that have been observed with the use of iSGLT2. At the cardiovascular field, these drugs are associated with a decrease in hospitalizations due to heart failure and cardiovascular mortality and, at the renal field, they have shown to decrease the progression of kidney disease and the risk of acute renal failure. These results are very encouraging as type 2 diabetes mellitus, heart failure and chronic kidney disease are closely related diseases. The exact mechanisms by which they exert these effects are still not fully understood, but proposed mechanisms include reduction of intravascular volume, improvement of cardiomyocyte function, reduction of intraglomerular pressure, reduction of renal hypoxia and improvement of blood pressure (BP).

To carry out this review on the cardioprotective and nephroprotective effects of iSGLT2, a search has been conducted in PubMed focused on meta-analyses and systematic reviews. Clinical practice guidelines from international associations and the Spanish Medicines Agency were also consulted.

### 3. GLOSARIO

|                      |   |
|----------------------|---|
| <b>SGLT2</b>         | Cotransportador de sodio-glucosa 2                      |
| <b>iSGLT2</b>        | Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2      |
| <b>DM2</b>           | Diabetes mellitus tipo 2                                |
| <b>IC</b>            | Insuficiencia cardiaca                                  |
| <b>ERC</b>           | Enfermedad renal crónica                                |
| <b>SRAA</b>          | Sistema Renina Angiotensina Aldosterona                 |
| <b>FEVI</b>          | Fracción de eyección del ventrículo izquierdo           |
| <b>IECA</b>          | inhibidores de la enzima conversora de angiotensina     |
| <b>ARA II</b>        | Antagonistas del receptor de angiotensina II            |
| <b>ARM</b>           | Antagonistas del receptor de mineralocortioides         |
| <b>ECA</b>           | Ensayo clínico aleatorizado                             |
| <b>TA</b>            | Tensión arterial  |
| <b>HbA1c</b>         | Hemoglobina glicosilada                                 |
| <b>Mortalidad CV</b> | Mortalidad cardiovascular                               |
| <b>KCCQ</b>          | Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire                |
| <b>MACE</b>          | Eventos cardiovasculares adversos mayores               |
| <b>IAM</b>           | Infarto agudo de miocardio.                             |
| <b>NNT</b>           | Número necesario a tratar                               |
| <b>FG</b>            | Filtrado glomerular                                     |
| <b>TFGe</b>          | Tasa de filtrado glomerular estimada                    |
| <b>CAC</b>           | Cociente albúmina/creatinina                            |
| <b>ERT</b>           | Enfermedad renal terminal                               |
| <b>ESC</b>           | European Society of Cardiology                          |
| <b>KDIGO</b>         | Kidney Disease: Improving Global Outcomes               |
| <b>AHA</b>           | American Heart Association                              |
| <b>ACC</b>           | American College of Cardiology                          |
| <b>HFSA</b>          | Heart Failure Society of America                        |
| <b>NFK</b>           | National Kidney Foundation                              |
| <b>AEMPS</b>         | Agencia española de medicamentos y productos sanitarios |

#### **4. INTRODUCCIÓN**

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la insuficiencia cardiaca (IC) y la enfermedad renal crónica (ERC), son enfermedades con una prevalencia muy elevada, que va en aumento en los últimos años. Existe una correlación importante entre ellas ya que la DM2 es un factor de riesgo trascendente para su desarrollo <sup>3, 4</sup>.

La DM2 es una enfermedad crónica caracterizada por la resistencia periférica a la insulina, que ocasiona hiperglucemia crónica. Este efecto de la DM2 conlleva una serie de efectos nocivos sobre el organismo, relacionados con la disfunción endotelial, reestructuración de la microcirculación sanguínea, hipoxia crónica, fibrosis, estrés oxidativo e inflamación <sup>2, 3, 6</sup>. Estos efectos perjudiciales tienen su efecto sobre órganos como el corazón y el riñón y están implicados en el desarrollo de enfermedades crónicas como la IC o la ERC <sup>2, 3, 6</sup>.

Además de estos efectos de la DM2 sobre la IC y la ERC, también existe una relación directa entre estas dos enfermedades. La combinación de algunas de las consecuencias de la IC como la disminución del gasto cardiaco, tiene su repercusión a nivel renal, reduciendo el flujo sanguíneo renal y produciendo una activación más intensa del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), que es una de las principales causas subyacentes al desarrollo de ERC <sup>2-6</sup>. Sigue lo mismo en sentido inverso, los resultados de la ERC como la anemia, la hipertensión o la activación del SRAA, desencadenan a su vez daño cardiaco que puede conducir al desarrollo de IC <sup>2, 3, 6</sup>.

Los iSGLT2 representan una innovación en el tratamiento de la diabetes. A diferencia de otros medicamentos como las sulfonilureas, la metformina, las tiazolidinedionas, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), o los agonistas del receptor de GLP-1, los iSGLT2 actúan principalmente a nivel renal, bloqueando la reabsorción de glucosa y promoviendo su excreción a través de la orina <sup>4</sup>. Este mecanismo de acción renal exclusivo los distingue como los únicos antidiabéticos que ejercen su función directamente mediante la eliminación de glucosa del organismo, consiguiendo una reducción de la glucemia. Este mecanismo de acción ha demostrado ofrecer otros beneficios como la pérdida de peso y la reducción de la presión arterial. Debido a estos efectos, fueron aprobados como fármacos antidiabéticos. A medida que se fueron estudiando sus efectos, se observó que tenían efectos cardioprotectores y renoprotectores <sup>8, 10</sup>.

La insuficiencia cardiaca ha sido clasificada por la Sociedad Europea de cardiología (ESC) según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en IC con FEVI reducida (<40%) e IC con FEVI preservada (<50%) <sup>28</sup>. En general, los pacientes con IC con FEVI reducida, tienen una IC por pérdida de cardiomiositos que conlleva una insuficiencia del

ventrículo izquierdo y es más frecuente en varones con antecedentes de cardiopatía isquémica o con una miocardiopatía primaria de base; mientras que la IC con FEVI preservada es más frecuente en mujeres de edad más avanzada y se caracteriza por una IC acompañada de otras comorbilidades como hipertensión arterial o fibrilación, que se acompañan de gran inflamación y fibrosis<sup>2,8</sup>.

Para la insuficiencia cardíaca, los medicamentos tradicionales incluían inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II), betabloqueantes, diuréticos y antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM), entre otros. Si bien estos medicamentos son efectivos para mejorar los síntomas y la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca, ninguno de ellos había mostrado efectos beneficiosos en todo el espectro de fracción de eyección del ventrículo izquierdo <sup>7</sup>. Estos fármacos neurohormonales habían demostrado en grandes ensayos clínicos reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalizaciones por IC en pacientes con IC con FEVI reducida, pero no habían sido eficaces para aquellos con valores superiores de FEVI <sup>7</sup>. Los iSGLT2 han demostrado beneficios adicionales, especialmente en términos de reducción de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y mejora de la función cardíaca, independientes de su capacidad para reducir la glucosa en sangre. Además, han sido los únicos fármacos en demostrar estos efectos en la insuficiencia cardíaca con FEVI preservada<sup>7,10,12</sup>.

Por otro lado, para la enfermedad renal crónica, los tratamientos existentes se centraban en el control de la presión arterial y la inhibición del SRAA con medicamentos como IECA y ARA-II que, como se ha explicado, son algunos de principales mecanismos subyacentes a la enfermedad sobre los que se puede actuar farmacológicamente. Estos fármacos eran los únicos que habían demostrado retrasar la progresión de la enfermedad <sup>23</sup>. En los ensayos clínicos cardiovasculares que investigaron los iSGLT2 se observaron beneficios significativos en la reducción de la progresión de la enfermedad renal y la incidencia de eventos renales adversos en pacientes con diabetes tipo 2 y alto riesgo cardiovascular. Sin embargo, la mayoría de los pacientes incluidos en estos ensayos tenían tasas de filtración glomerular (TFGe)<60ml/min/1,73m<sup>2</sup> y tasas de albuminuria normales, por lo que la capacidad para evaluar la solidez de este efecto era limitada <sup>20,23</sup>.

Como toda nueva intervención farmacológica, su introducción ha generado dudas en cuanto a su perfil de seguridad. Estas preocupaciones han llevado a una mayor investigación y vigilancia clínica sobre la aparición de eventos adversos como infecciones genitourinarias, deshidratación o cetoacidosis, con el objetivo de valorar mejor su perfil de seguridad y maximizar sus beneficios terapéuticos tratando de minimizar los riesgos.

## 5. OBJETIVOS

Los objetivos de esta revisión incluyen:

- Explorar los mecanismos de acción subyacentes a estos efectos cardio y renoprotectores.
- Recopilar y analizar la evidencia científica más reciente y actualizada sobre los efectos de iSGLT2 en pacientes con IC y ERC.
- Determinar la magnitud de estos efectos, analizar la eficacia de estos fármacos en determinados subgrupos de pacientes y clarificar sus indicaciones en áreas donde ha habido controversia para su aplicación.
- Evaluar la seguridad de iSGLT2 y actualizar la información sobre los efectos adversos asociados a su uso.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

Para la realización de este trabajo se ha realizado una búsqueda exhaustiva en la base de datos PubMed para identificar artículos relevantes sobre los efectos de iSGLT2. Se utilizaron los términos “sodium glucose cotransporter 2 inhibitor”, “empagliflozin”, “dapagliflozin” y “canagliflozin” combinados con “heart failure” o “cardiac failure” y “chronic kidney disease”, “renal disease” o “renal failure”. La búsqueda se ha acotado a las publicaciones del último lustro para conseguir una mayor precisión en la actualización de la evidencia científica ya que se trata de un tema que ha estado en continua actualización durante los últimos años.

Se obtuvieron 306 publicaciones al realizar una primera búsqueda orientada a los resultados en insuficiencia cardiaca y 205 al centrar la búsqueda en resultados para la insuficiencia renal. Se han incluido estudios que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Se priorizaron metaanálisis y revisiones sistemáticas o ensayos clínicos aleatorizados que evaluaran el efecto de iSGLT2.
- Se seleccionaron investigaciones que midieran los efectos de iSGLT2 en comparación con placebo en población con insuficiencia cardiaca o insuficiencia renal. No se han incluido estudios que comparen iSGLT2 con otras intervenciones farmacológicas.
- Las investigaciones incluidas evalúan como resultados primarios las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca o renal, la aparición de eventos cardiovasculares mayores, la incidencia de efectos adversos renales o empeoramiento de la función renal.
- Dada la enorme cantidad de literatura encontrada, se seleccionaron artículos publicados en revistas con buenos índices de impacto, que estuvieran clasificadas en el primer cuartil (Q1) del Journal Citations Reports (JCR), y excepcionalmente en el segundo cuartil (Q2).
- No ha habido restricciones en cuanto al idioma de publicación de los artículos.
- Artículos publicados entre 2018-2024.

También se han consultado guías de práctica clínica de asociaciones como la Asociación Europa de Cardiología (ESC), la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) o informes de posicionamiento terapéutico de la Asociación Española de Medicamento y productos Sanitarios (AEMPS).

Se realizó un análisis cualitativo de los datos extraídos de los estudios incluidos para resumir los efectos de los iSGLT2 en la insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal, sus efectos en determinados subgrupos poblaciones y la seguridad de su aplicación.

## **7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **7.1. DIABETES, INSUFICIENCIA CARDIACA Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardiaca (IC) y enfermedad renal crónica (ERC). Aproximadamente un 25-40% de los pacientes con IC tienen DM, y aproximadamente un 40-50% de los pacientes con IC tienen ERC. Hasta un 40% de las personas con DM desarrollan ERC<sup>3, 4, 10</sup>.

La DM2 es una enfermedad crónica caracterizada por resistencia periférica a la insulina e hiperglucemia crónica, características que desencadenan una cascada de efectos nocivos: disfunción endotelial y reestructuración de vasos sanguíneos; inflamación crónica y estrés oxidativo; hipertensión arterial; dislipemia, fenómenos que conducen a remodelación cardiaca, enfermedad arterial coronaria, fibrosis y disfunción cardiomocítica, todos ellos factores que contribuyen al desarrollo de IC<sup>3</sup>. La resistencia a la insulina en los cardiomocitos induce una serie de cambios en su metabolismo que desencadenan en inflamación y estrés oxidativo, conduciendo a la apoptosis de los miocitos y disfunción mitocondrial, lo que reduce la captación de  $\text{Ca}^{2+}$  y contribuye al deterioro de la contractilidad miocárdica. Esto, asociado a los cambios microvasculares coronarios producidos también por la DM2, deriva en un remodelado cardiaco adverso con disfunción miocárdica<sup>6</sup>. Incluso se ha descrito una miocardiopatía diabética específica, producida por estos fenómenos de glicación, estrés oxidativo, inflamación y apoptosis, secundarios a la hiperglucemia prolongada<sup>2</sup>.

Además de estos efectos, la DM2 también es la principal causa de desarrollo de ERC, a través de distintos mecanismos: los altos niveles de glucosa en sangre producen daño endotelial en los vasos sanguíneos renales, afectando a la capacidad de filtración de los glomérulos; la inflamación crónica y el estrés oxidativo propios de la DM2 contribuyen al daño renal progresivo; la asociación entre DM2 e hipertensión arterial producen un daño sinérgico en los vasos sanguíneos renales y a alteraciones en la microcirculación renal, causando hiperfiltración glomerular, hipertrofia glomerular, expansión mesangial y acumulación de matriz extracelular. Esto conduce a la pérdida de podocitos, disrupción del mensagio y fibrosis glomerular. Estas alteraciones comprometen la adecuada llegada de sangre y oxigenación a los tejidos renales<sup>2-6</sup>.

Asimismo, existe una relación bidireccional entre la ERC y la IC. Los pacientes pueden desarrollar deterioro en la función renal como resultado de una cardiopatía, una cardiopatía secundaria a ERC, así como una disfunción simultánea de ambos órganos, conocida como síndrome cardiorrenal. En este síndrome, el fallo agudo o crónico de un órgano puede provocar el deterioro del otro<sup>2, 3</sup>.

La combinación de un menor gasto cardiaco y una presión venosa renal elevada, reducen el flujo sanguíneo renal, y la activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) en la IC, provoca vasoconstricción de las arteriolas glomerulares, reduciendo la filtración glomerular <sup>2,6</sup>. Por otro lado, la afectación renal puede producir anemia e hipertensión, lo que supone una carga adicional para el corazón enfermo <sup>2,3,6</sup>.

El daño producido en estos órganos causa inflamación, estrés oxidativo, cambios hemodinámicos y activación neurohormonal. Debido a estos efectos, la lesión renal puede causar, de manera independiente, anemia, anomalías metabólicas y sobrecarga de volumen, que producen daño cardiaco, mientras que la IC puede causar cambios hemodinámicos que alteran la función renal <sup>2,3,6</sup>.

## 7.2. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ISGLT2

Los transportadores de glucosa sodio dependientes (SGLT) son proteínas encargadas de la reabsorción de glucosa en los túbulos renales. Una de las características que hacen destacar a estos fármacos, es su mecanismo de acción independiente de la insulina <sup>4</sup>.

La glucosa es reabsorbida a través de estos transportadores de manera activa junto a moléculas de sodio. Es el gradiente electroquímico de sodio, que se encuentra en mayor concentración en el líquido glomerular respecto a su concentración intracelular en las células tubulares epiteliales (gradiente mantenido gracias a la ATPasa basolateral que  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ), el que proporciona la energía necesaria para este proceso de transporte activo <sup>1, 2, 4</sup>.

Los SLGT2 se encuentran en el segmento S1 y S2 del túbulos contorneado proximal, y son los responsables de la reabsorción de la glucosa filtrada por los glomérulos, gracias a ellos se reabsorbe en torno a un 90% de esta <sup>1, 4, 5</sup>.

Los SGLT1 se encuentran en el túbulos contorneado proximal del riñón, en el segmento tardío, S3, pero también se ha detectado en el intestino y el corazón, siendo responsables de la reabsorción de glucosa que no ha sido reabsorbida por SGLT2, así como de la absorción de glucosa en tracto gastrointestinal <sup>1, 4, 5</sup>.

Los SGLT2 son transportadores de alta capacidad y baja afinidad y se expresan en concentraciones más altas que los SGLT1, que son transportadores de baja capacidad y alta afinidad. Además, los SGLT2 transportan una molécula de  $\text{Na}^+$  por cada molécula de glucosa, mientras que los SGLT1 transportan 2 <sup>1, 2, 4, 5</sup>.

Los inhibidores selectivos del SGLT2 actúan inhibiendo la capacidad de los túbulos renales para reabsorber glucosa. De esta manera, aumenta la excreción de glucosa en orina (acompañada de sodio) y disminuye la concentración de glucosa en sangre, disminuyendo así los niveles de hemoglobina glicosilada (Hb1Ac) <sup>1, 2, 4, 5</sup>.

Los efectos de los iSGLT2 sobre la función cardiaca y renal están mediados por una serie de mecanismos hemodinámicos y no hemodinámicos:

### EFFECTOS SOBRE EL CORAZÓN

La diuresis, natriuresis y glucosuria mediada por los iSGLT2 mejoran la hemodinámica del corazón, disminuyendo la precarga cardiaca y reduciendo la congestión pulmonar, el edema sistémico y las cifras de tensión arterial <sup>4, 5</sup>.

En la IC, la concentración de  $\text{Na}^+$  en los cardiomiositos aumenta significativamente debido a un desequilibrio entre la salida y la entrada de iones. Consecuentemente, la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  también aumenta. Esta desregulación de la homeostasis del  $\text{Na}^+$  y el  $\text{Ca}^{2+}$  contribuye a la disfunción sistólica y diastólica, así como a la arritmogénesis y el remodelado cardiaco adverso <sup>4, 5</sup>. Se ha observado en estudios preclínicos, que uno de los mecanismos por los que iSGLT2 ejercen su efecto cardioprotector, podría ser a través de la inhibición del intercambiador de  $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$  en los cardiomiositos, lo que se traduce en una disminución de las concentraciones de sodio y calcio en el interior de la célula cardiaca, mejorando la contractilidad miocárdica <sup>4</sup>.

Además, los iSGLT2, a diferencia de otros diuréticos, reducen selectivamente el volumen intersticial con mínima disminución del volumen intravascular, lo que impide la activación neurohormonal del sistema SRAA, que también conlleva efectos de remodelación cardiaca adversos <sup>4, 5</sup>.

Otro de los mecanismos a través de los que mejoran la función cardiaca es la reducción de la poscarga a través de la disminución de la rigidez arterial. Además, estos fármacos disminuyen la inflamación y el estrés oxidativo, factores que estimulan la fibrosis miocárdica, por lo que contribuyen favorablemente al proceso de remodelación estructural del corazón <sup>5</sup>.

Esta mejora del funcionamiento cardiaco repercute a su vez, favorablemente, sobre los riñones, deteniendo el círculo vicioso cardiorrenal.

## EFFECTOS SOBRE EL RIÑÓN

Los iSGLT2 actúan en el túbulo proximal. Su efecto natriurético provoca un aumento de las concentraciones de  $\text{Na}^+$  en la mácula densa por un efecto de retroalimentación túbulo-glomerular, esto conlleva la vasoconstricción de las arteriolas aferentes renales y, por tanto, reduce la hipertensión intraglomerular y el flujo sanguíneo, reduciendo así la hiperfiltración glomerular y ejerciendo un efecto renoprotector <sup>4,5</sup>.

Los pacientes diabéticos sufren hipoxia del parénquima renal debido al aumento de la demanda metabólica en las células renales por una absorción aumentada de glucosa. Los iSGLT2 reducen el consumo de energía utilizado en la reabsorción de glucosa, disminuyendo la hipoxia renal <sup>4,5</sup>.

Por otra parte, se ha observado que la inhibición de SGLT2, al bloquear la captación de glucosa por las células tubulares renales, disminuye la expresión de mediadores inflamatorios como la interleucina 6. La inflamación promueve la fibrosis tubulointersticial, por lo tanto, esta disminución en la expresión de citoquinas inflamatorias a nivel renal mediada por los iSGLT2, también ejerce un papel renoprotector <sup>4</sup>.

Además de estos efectos cardio y reno protectores, los iSGLT2 han demostrado ser beneficiosos en otros aspectos. Al favorecer la glucosuria, se produce una pérdida de calorías, que no se produce con otros fármacos hipoglucemiantes. Inicialmente la pérdida de peso se debe principalmente a la depleción de líquidos, pero posteriormente, se pierde tejido adiposo <sup>2,4,5</sup>.

Junto al efecto glucosúrico, producen uricosuria, disminuyendo los niveles de ácido úrico (a diferencia de otros diuréticos, que aumentan sus niveles plasmáticos). Este efecto, puede tener una contribución a nivel cardiovascular, ya que el ácido úrico se ha asociado con enfermedades cardiovasculares, inflamación y estrés oxidativo, pero principalmente se trata de una ventaja terapéutica que asocian estos fármacos <sup>4,5,6</sup>.

Como se ha mencionado previamente, los iSGLT2 disminuyen la hipoxia renal, favoreciendo la producción de eritropoyetina por las células renales, esto produce un aumento de los niveles de hemoglobina y hematocrito. Este efecto tiene una repercusión positiva ya que optimiza el aporte de oxígeno a los tejidos, preserva la función y el gasto cardíaco, lo que finalmente también se traduce en una mejor perfusión renal <sup>4</sup>.

A pesar de lo expuesto anteriormente, queda mucho por investigar sobre la fisiopatología y el comportamiento de estos fármacos. Continuar estudiando sus

efectos, podría revelar nuevas estrategias terapéuticas, así como ayudar a optimizar su uso clínico, logrando un enfoque más personalizado en el tratamiento de la DM2, la IC y la ERC, identificando subgrupos de pacientes que se beneficien más de este tipo de tratamientos y adaptando así las estrategias terapéuticas. Seguir avanzando en el estudio de estos fármacos, además de ayudar a encontrar nuevas áreas de investigación farmacológica, también permitirá conocer mejor sus efectos a largo plazo, si estos fluctúan o se mantienen en el tiempo, así como su perfil de seguridad y posibles interacciones farmacológicas.

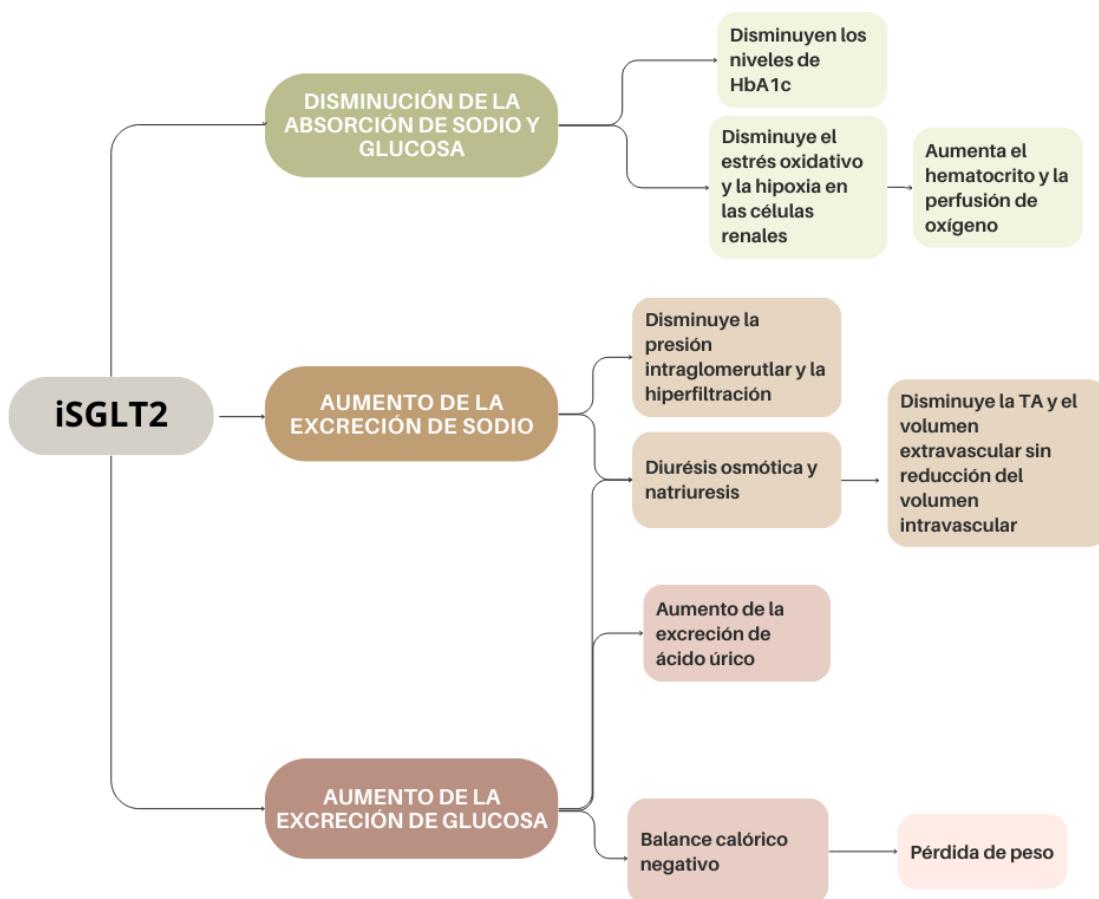


Figura 1. Resumen de los efectos protectores cardiorrenales mediados por iSGLT2 basado en los artículos 4 y 5.

### 7.3. RESULTADOS DE LOS ISGLT2 EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA.

La insuficiencia cardiaca es una enfermedad que se clasifica según su fracción de eyección en: Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (FEVI<40%) o insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada (FEVI>50%). En general, los pacientes con IC con FEVI reducida, tienen una IC por pérdida de cardiomocitos que conlleva una insuficiencia del ventrículo izquierdo, mientras que los pacientes con IC con FEVI preservada, se caracterizan por una IC acompañada de otras comorbilidades que

se acompañan de gran inflamación y fibrosis <sup>7, 28</sup>. Entre estos dos valores, se encuentra un espectro denominado FEVI ligeramente reducida, que son aquellos con una FEVI 40-49%, se ha observado que estos pacientes se asemejan a aquellos con FEVI reducida en cuanto a su respuesta terapéutica <sup>7, 28</sup>.

Hay fármacos que actúan a nivel de sistema neuro-hormonal que se pone en marcha en la insuficiencia cardiaca, que han demostrado reducir el riesgo de mortalidad cardiovascular (CV) y hospitalización por IC en pacientes con FEVI<40%, pero estos fármacos no han sido eficaces en el tratamiento de la IC con FEVI>50% <sup>7</sup>. Los iSGLT2, que se aprobaron inicialmente como agente antidiabético, han demostrado tener efectos positivos cardioprotectores en múltiples ensayos clínicos aleatorizados (ECA) a gran escala.

Con el objetivo de evaluar el efecto de estos fármacos en todo el rango de FEVI, la *European heart journal* realizó un metaanálisis <sup>7</sup>, cuyos resultados quedan resumidos en la Tabla 1. Este metaanálisis se llevó a cabo combinando los ensayos EMPEROR-Reduced y EMPEROR-Preserved, agrupando a los pacientes en función de su FEVI. Estos dos ensayos clínicos fueron ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, paralelos y controlados con placebo que evaluaron la eficacia del iSGLT2 empaglifozina en pacientes con IC. Los pacientes en este metaanálisis fueron clasificados en seis grupos: FEVI<25%, 25-34%, 35-44%, 45-54%, 55-64% Y  $\geq$  65%.

El resultado principal que se evaluó fue el combinado de hospitalización por IC o muerte cardiovascular. También se evaluó el tiempo hasta la primera hospitalización por IC, y muerte CV como resultados secundarios individuales, el total de hospitalizaciones por IC y el cambio en la puntuación en el cuestionario de cardiomiopatía de Kansas City (KCCQ). Finalmente, este metaanálisis incluyó 9.718 pacientes con IC.

Empaglifozina redujo el riesgo de hospitalización por IC o muerte CV, así como el riesgo de una primera hospitalización por IC en un grado similar (25-35%) en todos los subgrupos de FEVI, con una respuesta atenuada en aquellos con  $\geq$  65%. Cuando se comparó con placebo, las puntuaciones en la KCCQ mostraron un aumento de 1.5-3 puntos en el grupo de empaglifozina para los subgrupos con FEVI<25 a 55%-60%.

En los estudios sobre medicamentos neuro-hormonales para la insuficiencia cardíaca, como los IECAs, los antagonistas del receptor de mineralocorticoides (como la espironolactona) y los ARNI (sacubitril/valsartán), se ha observado que hay una relación directa entre su efecto y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Esto significa que la reducción del riesgo es más notable en los pacientes cuya FEVI es menor al 30%, mientras que es mínima o no existe en aquellos con una FEVI mayor al 50-55%.

En contraposición, en este metaanálisis se observó que la FEVI no influyó en la magnitud de la respuesta a empagliflozina en la mayoría de pacientes con IC, con una reducción del riesgo similar (en torno a 30%) para todos los subgrupos de FEVI. La empagliflozina tampoco mostró diferencias en su efecto entre hombres y mujeres.

El grupo que no mostró diferencias significativas en este metaanálisis para el tratamiento con empagliflozina, fueron los pacientes con FEVI  $\geq 65\%$ . Los autores del metaanálisis sugieren que este hallazgo puede deberse a la alta prevalencia de comorbilidades como la fibrilación auricular (FA) e hipertensión arterial (HTA) en este subgrupo de pacientes, que podrían hacer que los síntomas de disnea que llevaron a su inclusión en los ensayos clínicos se expliquen por esas patologías y no por la IC.

Esta misma revista publicó otro metaanálisis en 2021 <sup>11</sup> en el que se incluyeron 10 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con 71.553 pacientes en los que se comparaba el uso de diferentes iSGLT2 frente a placebo. Este metaanálisis demostró una reducción del riesgo de hospitalización de un 31%, y del resultado combinado de muerte cardiovascular (CV) y hospitalización por IC del 24%.

La edad, el sexo, y los efectos sobre marcadores intermedios (HbA1c, TA, IMC), no se asociaron con reducciones del riesgo en la hospitalización por IC con iSGLT2, es decir, la reducción de los episodios de IC fue independiente de los efectos de iSGLT2 sobre esos marcadores, por lo que es poco probable que los efectos hemodinámicos y metabólicos de los iSGLT2 se deban a la mejora de estos marcadores intermedios.

Este estudio observó que, a pesar de la variedad de las poblaciones evaluadas (se incluyeron pacientes con ERC y sin ERC, y con DM2 y sin DM2), los beneficios relativos en la prevención de los eventos IC fueron notablemente consistentes, con una evidencia de mínima heterogeneidad estadística.

En 2022, la revista *Jama Network* publicó otro metaanálisis<sup>8</sup> cuyo objetivo era evaluar la magnitud actualizada del beneficio de los iSGLT2 en diferentes subgrupos de pacientes. Este metaanálisis de 10 ECA controlados con placebo incluyó 71.553 pacientes, entre los que se incluyeron pacientes con enfermedad cardiovascular ateroesclerótica establecida (ECVA) o factores de riesgo de ECVA, diabéticos y no diabéticos (DM2) y con IC.

El resultado primario que evaluó este metaanálisis también fue el compuesto de hospitalizaciones por IC y mortalidad CV. También fueron valorados como resultados secundarios el riesgo de evento cardiovascular adverso mayor (MACE), hospitalización por IC, muerte CV, infarto agudo de miocardio (IAM) y mortalidad por cualquier causa.

El resultado primario fue significativamente inferior en el grupo con iSGLT2 en comparación con el grupo placebo con una reducción de 33% y un numero necesario a tratar (NNT) de 5,7.

En cuanto a los resultados secundarios, iSGLT2 se asoció con una disminución del riesgo de muerte cardiovascular y mortalidad por todas las causas, que fueron evaluados por los 10 ECA. También se observó una diferencia estadísticamente significativa en los MACE y una tasa inferior de hospitalizaciones por IC y visitas a urgencias por IC. 5 estudios evaluaron el riesgo de IAM y no demostraron diferencias en el tratamiento con iSGLT2.

El resultado primario se analizó por subgrupos:

- No hubo diferencias en el resultado de iSGLT2 entre hombres y mujeres, aunque se observó en 5 estudios que la tasa de muerte cardiovascular o hospitalización por IC fue ligeramente superior en hombres, sin embargo, estas tasas podrían deberse a que participaron más hombres que mujeres en el estudio.
- Se hizo una división por edad en mayor de 65 años y menores de 65 años, ambos grupos favorecieron al uso de iSGLT2, pero la incidencia del resultado primario fue ligeramente inferior en los menores de 65 años.
- Del mismo modo, se obtuvieron resultados favorables para iSGLT2 en los grupos de raza blanca, asiáticos, negros o de otras razas o etnias.

Otro metaanálisis publicado por la revista *European Journal of Internal Medicine*<sup>10</sup>, que incluyó 8 ECA que evaluaron el efecto de iSGLT2 en la IC en pacientes diabéticos y no diabéticos (DM2), arrojó resultados similares a los mencionados anteriormente.

Este metaanálisis mostró que los iSGLT2 redujeron significativamente el resultado compuesto primario (compuesto de hospitalizaciones por IC y mortalidad CV) en un 23%, así como una reducción de los resultados secundarios de hospitalizaciones por IC (32%), mortalidad CV (15%) y mortalidad por todas las causas (16%).

En este metaanálisis se hizo un análisis por subgrupos que mostró que tanto los pacientes con IC con FEVI reducida como aquellos con FEVI preservada, se beneficiaban de los efectos de iSGLT2, y que estos eran independientes de la presencia o no de DM2. Además, en comparación con el grupo placebo, el grupo tratado con iSGLT2 notificó una menor proporción de efectos adversos, y los perfiles de seguridad de ambos grupos fueron similares en lo que respecta a acontecimientos adversos como depleción de volumen, hipotensión, fallo renal, hipoglucemia, infección urinaria, fractura y amputación.

Un nuevo metaanálisis publicado en 2022 por la revista *Cardiovascular Diabetology*<sup>9</sup> quiso investigar el beneficio y la seguridad del inicio de estos fármacos en pacientes

hospitalizados por IC aguda, independientemente de su estado diabético. Este metaanálisis incluyó 3 ECA con 1831 pacientes hospitalizados en los que se iniciaba el iSGLT2 o placebo.

Los resultados de este metaanálisis medían mortalidad por todas las causas, rehospitalización por IC, mejora en la puntuación de la KCCQ. El inicio de los iSGLT2 en pacientes con IC aguda redujo el riesgo de rehospitalización (un 48%) por IC y mejoró las puntuaciones en la KCCQ (medidas a los 90 días y a los 4 meses). No se encontraron diferencias significativas para la mortalidad por todas las causas.

Este metaanálisis demuestra que iniciar el iSGLT2 durante la hospitalización o en el alta temprana es seguro y reduce significativamente el riesgo de reingreso, sin aumentar el riesgo de insuficiencia renal aguda, hipotensión o hipoglucemias, que son algunos de los efectos adversos más temidos en cuanto a la introducción de estos fármacos en pacientes con IC aguda debido a su precario estado de salud.

En concordancia con estos hallazgos, otro metaanálisis realizado por la revista *Annals of Internal Medicine*<sup>12</sup> en 2022, arrojó resultados similares: Este metaanálisis incluyó 9 ECA, entre los que cabe destacar que dos de ellos no fueron controlados con placebo (uno fue controlado con glimeripida y otro iSGLT2 vs “sin iSGLT”).

Los resultados observados fueron una reducción significativa del riesgo de hospitalización por IC del 37% en los primeros 6 meses, del 32% en el primer año y del 26% a los dos años, así como de la muerte por causas CV en un 14%. Además, 5 de estos ECA informaron una mejoría en las puntuaciones en el cuestionario KCCQ. No se encontraron diferencias para los pacientes con IC con fracción de eyección reducida o preservada, ni para pacientes con DM2 frente a pacientes sin DM2. En este metaanálisis tampoco se encontró una disminución significativa de la mortalidad por todas las causas.

En la revisión realizada, se han encontrado varios metaanálisis que respaldan la eficacia de los iSGLT2 en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, aportando, en resumen, los siguientes beneficios:

- Reducción del riesgo de hospitalización por IC y muerte CV analizados como resultado combinado y de manera individual<sup>9, 8, 10, 11, 12</sup>.
- Efecto cardioprotector en todo el espectro de valores de FEVI<sup>7, 10, 12</sup>.
- Mejora en las puntuaciones de la KCCQ<sup>7, 9</sup>.
- No se encontraron diferencias en los efectos beneficiosos de iSGLT2 a pesar la heterogeneidad de los pacientes incluidos en los ECA en cuanto a sexo, presencia de DM2, presencia de ERC, valor de la FEVI (hasta FEVI $\geq$  65)<sup>7, 8, 10, 11</sup>. Este resultado señala que el efecto beneficioso de estos fármacos sobre la

insuficiencia renal es independiente de la presencia o no de otros factores de riesgo y comorbilidades.

- Uno de los metaanálisis media en beneficio de la introducción de estos fármacos en la fase aguda de hospitalización por IC, para lo que también se observaron efectos beneficiosos en términos de rehospitalizaciones <sup>9</sup>.

Los iSGTL2 han mostrado un efecto beneficioso tanto en la mortalidad asociada a la IC, como en la sintomatología de la enfermedad. Estos resultados resultan alentadores ya que la insuficiencia cardiaca es una enfermedad crónica de alta prevalencia que asocia una gran carga de morbi-mortalidad.

Además, la demostración de su efecto cardioprotector en todo el espectro de valores de FEVI tiene un impacto muy positivo en el tratamiento de la enfermedad. Hasta ahora, ninguno de los fármacos que habían demostrado modificar el curso de la enfermedad en la IC con FEVI reducida, lo habían hecho para la IC con FEVI preservada, luego se trata de un avance muy importante para estos pacientes. Estas novedades deberían estimular investigaciones más profundas encaminadas a conocer mejor los mecanismos subyacentes a estos hallazgos, así como a encontrar nuevas vías terapéuticas relacionadas con los efectos mediados por estos fármacos.

Por otro lado, la demostración de estos efectos beneficiosos de forma independiente a algunos factores como el sexo, la presencia de DM2 o de ERC, sitúa a estos fármacos como una opción terapéutica en una amplia gama de pacientes con IC, independientemente de su perfil clínico. Aun así, cabe destacar que sería importante continuar con la investigación de estos fármacos en distintos subgrupos de pacientes con distintas comorbilidades y tratamientos para poder evaluar minuciosamente sus interacciones con otras enfermedades y fármacos.

| Metaanálisis  | Año  | Estudios incluido | Total pacientes | Intervención  | Resultados evaluados   | Resultados   |
|---|------|-------------------|-----------------|---|--|--|
| Javed Butler et al <sup>7</sup> ( <i>European heart journal</i> )         | 2021 | 2 ECA             | 9.718           | iSGLT2 (empagliflozina) vs placebo  | Resultado primario de hospitalizaciones por IC y mortalidad CV.<br>Resultados secundarios de tiempo hasta la primera hospitalización, mortalidad CV, total de hospitalizaciones por IC y cambios en el cuestionario KCCQ.  | Reducción del resultado primario, así como el riesgo de una primera hospitalización en un grado similar (25-35%) en todos los subgrupos de FEV1<25% hasta ≥ 65%. En el subgrupo con FEV1 ≥ 65% No se obtuvieron diferencias significativas.<br>También hubo una mejora en los resultados de KCCQ en el grupo de empagliflozina en los pacientes con FEV1<25% a 55-60%.   |
| Bhatia K et al <sup>11</sup> ( <i>European heart journal</i> )            | 2021 | 10 ECA            | 71.553          | iSGLT2 vs placebo   | Hospitalización por IC y la combinación de muerte CV y hospitalización por IC  | Reducción del riesgo de hospitalización de un 31%, y del resultado combinado de muerte CV y hospitalización por IC del 24%.  |
| Mukul Bhattacharai et al <sup>8</sup> ( <i>JAMA network</i> )             | 2022 | 10 ECA            | 71.553          | iSGLT2 vs placebo   | Resultado primario de hospitalizaciones por IC y mortalidad CV.<br>Resultados secundarios de riesgo de evento cardiovascular adverso mayor (MACE), hospitalización por IC, muerte CV, IAM y mortalidad por cualquier causa | Resultado primario significativamente inferior (33%) en el grupo de iSGLT2, en el que tras hacer un análisis por subgrupos no se observaron diferencias entre hombres y mujeres ni entre distintas razas/etnias. Aunque iSGLT2 redujo el resultado compuesto primario en todos los grupos de edad, la magnitud fue mayor en los menores de 65 años. También se redujeron las incidencias de MACE, hospitalización por IC, mortalidad CV y mortalidad por cualquier causa.<br>No se encontraron diferencias significativas para el riesgo de IAM. |
| Lu Y et al <sup>10</sup> ( <i>European Journal of Internal Medicine</i> ) | 2021 | 8 ECA             | 16.460          | iSGLT2 vs placebo   | Resultado compuesto primario de hospitalizaciones por IC y mortalidad CV.<br>Resultados secundarios de hospitalizaciones por IC, mortalidad CV y mortalidad por todas las causas.  | Los iSGLT2 redujeron significativamente el resultado primario (23%), así como los resultados secundarios, y demostró que los pacientes con FEV1 reducida y FEVI preservada se beneficiaban de forma similar e independiente de la presencia o no de DM2 de este tratamiento.   |
| Salah HM et al <sup>9</sup> ( <i>Cardiovascular Diabetology</i> )         | 2022 | 3 ECA             | 1.831           | iSGLT2 vs placebo en pacientes hospitalizados por IC  | Resultado de mortalidad por todas las causas, rehospitalización por IC, mejora en la puntuación de la KCCQ.  | El inicio de los iSGLT2 en pacientes con ICA redujo el riesgo de rehospitalización (un 48%) por IC y mejoró las puntuaciones en la KCCQ.<br>No hubo diferencias significativas para la mortalidad por todas las causas.  |
| Zou X et al <sup>12</sup> ( <i>Annals of Internal Medicine</i> )          | 2022 | 9 ECA             | 15.022          | 7 ECA con iSGLT2 vs placebo<br>1 ECA con iSGLT2 vs glimepirida<br>1 ECA con iSGLT2 vs “ sin iSGLT2” | Resultado de hospitalización por IC medido a los 6 meses, al año y a los dos años, reducción de la mortalidad CV, mortalidad por todas las causas, puntuaciones en el cuestionario KCCQ.                                   | Reducción significativa del riesgo de hospitalización (37%) a los 6 meses, un 32% al año y un 26% a los dos años.<br>También redujeron la muerte por causas CV en un 14% en un año. Se observó mejoría en las puntuaciones del cuestionario KCCQ. No se observó reducción en la mortalidad por todas las causas.   |

Tabla 1. Resumen de los metaanálisis incluidos en esta revisión

#### **7.4. RESULTADOS DE LOS iSGLT2 EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.**

La organización Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) define la enfermedad renal crónica como: alteraciones en la estructura o función renal, presentes durante al menos 3 meses, con implicaciones para la salud. La enfermedad renal crónica se puede clasificar según la causa, la categoría de filtrado glomerular (FG) (G1-G5) y la categoría de albuminuria (A1-A3) <sup>14</sup>.

| Categoría | FG        | Categoría | Cociente A/C (mg/g) |
|-----------|-----------|-----------|---------------------|
| G1        | $\geq 90$ | A1        | <30                 |
| G2        | 60-89     | A2        | 30-300              |
| G3a       | 45-59     | A3        | >300                |
| G3b       | 30-44     |           |                     |
| G4        | 15-29     |           |                     |
| G5        | <15       |           |                     |

Figura 2. Clasificación en grados de la ERC según la KDIGO.

Se considera definitorio de enfermedad renal crónica un  $FG < 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  ya que este filtrado glomerular se asocia con riesgos de mortalidad cardiovascular, progresión de la ERC, llegada a G5 de la ERC y fracaso renal agudo, así como aumento del riesgo de nefrotoxicidad por fármacos y complicaciones metabólicas <sup>13</sup>.

La progresión de la ERC se define por un descenso sostenido del  $FG > 5 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  al año o por el cambio de categoría siempre que este se acompañe de una pérdida de  $FG \geq 5 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  <sup>13</sup>. La utilización de los inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona, ha sido hasta ahora la única intervención farmacológica que ha conseguido estabilizar el deterioro de la FG en torno a 4-8ml/año. Desde la incorporación de estos fármacos no se habían encontrado nuevas estrategias para el tratamiento de la ERC <sup>15</sup>. Es por ello que la aparición de los iSGLT2 ha supuesto un gran avance para el manejo de la ERC.

Los ensayos clínicos cardiovasculares a gran escala de los inhibidores iSGLT2 que se diseñaron para cumplir los requisitos normativos y garantizar la seguridad CV de estos fármacos, sugirieron efectos prometedores en una serie de resultados renales. Sin embargo, muy pocos participantes de estos ensayos tenían una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basal inferior a  $45 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  por lo que no quedaba claro su efecto renoprotector.

Uno de los primeros ensayos clínicos aleatorizados que analizó el efecto de los iSGLT2, fue el EMPA-REG OUTCOME <sup>16</sup>. Este ensayo estaba dirigido a evaluar la capacidad de empagliflozina para reducir la incidencia de efectos adversos mayores en personas con

alto riesgo cardiovascular y DM2. Como parte de la evaluación integral de eficacia y seguridad de este ensayo, se consideraron los efectos de estos fármacos sobre la función renal. Los resultados secundarios mostraron una reducción significativa en el deterioro de la función renal. Los niveles de creatinina se duplicaron en un 2,6% de los pacientes tratados con placebo mientras que esto solo ocurrió en un 1,5% de los pacientes tratados con empagliflozina, lo que implica una reducción del riesgo relativo del 44%. En cuanto a la progresión a macroalbuminuria, se produjo en un 11,2% del grupo de empagliflozina y un 16,2% del grupo placebo, es decir se produjo una reducción del riesgo relativo de macroalbuminuria del 38%. Se inició tratamiento renal sustitutivo en un 0,3% del grupo de empagliflozina y en 0,6% del grupo placebo, lo que representa un riesgo relativo un 55% inferior en el grupo tratado con iSGLT2.

En cuanto a la TFG<sub>e</sub>, se observaron resultados similares en pacientes con FGe >60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> y FGe <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, lo que sugería efectos beneficiosos similares sobre la TFG<sub>e</sub> independientemente de la función renal. También se observó un aumento neto de la TFG<sub>e</sub> en el grupo de empagliflozina <sup>16, 17</sup>. En cuanto a este aumento neto de la TFG, se realizó un análisis de las pendientes de la TFG<sub>e</sub> para tres períodos de estudio preespecificados: Al inicio del tratamiento (hasta la semana 4), la pendiente de TFG<sub>e</sub> disminuyó con empagliflozina; en el segundo periodo analizado, la TFG<sub>e</sub> se mantuvo estable en el grupo de empagliflozina mientras que disminuyó en el grupo tratado con placebo; finalmente, en el último periodo estudiado (tras el abandono del fármaco), la TFG<sub>e</sub> volvió al nivel basal solo en el grupo de empagliflozina <sup>16, 17</sup>.

A la vista de estos prometedores resultados renoprotectores en pacientes con DM2 observados en los análisis secundarios y exploratorios de ensayos cardiovasculares, se diseñó el ensayo CREDENCE <sup>18</sup>, con el objetivo de evaluar el efecto de 10mg de canagliflozina (vs placebo) en pacientes con DM2 y ERC. Este ensayo se interrumpió prematuramente tras un análisis intermedio previsto. El riesgo relativo del resultado primario (Enfermedad renal terminal (ERT), duplicación del nivel de creatinina o muerte por causas renales o CV) fue un 30% inferior en el grupo de canagliflozina que en el de placebo.

De acuerdo con estos resultados, en 2019, la revista *The Lancet Diabetes & Endocrinology* realizó un análisis del ensayo de seguridad cardiovascular DECLARE-TIMI 58, que se centró en evaluar los efectos de dapagliflozina en el desarrollo y la progresión de la enfermedad renal en pacientes con DM2, utilizando los datos de dicho ensayo clínico. En este análisis <sup>19</sup> se observó una reducción del 46% en el descenso de la TFG<sub>e</sub> en al menos un 40% de los pacientes con ERC, así como un menor riesgo de enfermedad renal terminal o muerte renal en el grupo de dapagliflozina (11%) frente a placebo (27%). Tanto los resultados compuestos cardiorrenales como los específicos renales mejoraron con dapagliflozina frente a placebo en varios subgrupos preespecificados, incluidos los

definidos por el FGe basal y la presencia o ausencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida.

En concordancia con lo encontrado previamente para empagliflozina, este análisis destacó que durante los primeros meses post-aleatorización, la disminución de TFGe fue mayor en el grupo de dapagliflozina, este cambio se igualó posteriormente y finalmente el descenso medio del FGe fue menor con dapagliflozina que con placebo.

Seguidamente la revista *The Lancet Diabetes & Endocrinology* publicó un importante metaanálisis<sup>20</sup>, cuyos resultados quedan recogidos en la Tabla 2. En este metaanálisis se evaluaron los efectos de iSGLT2 sobre los principales resultados renales en pacientes con DM2, con el objetivo de evaluar la coherencia de los efectos de estos fármacos, medidos en diferentes ensayos clínicos, según los distintos niveles de TFGe y albuminuria.

- El resultado primario fue una combinación de diálisis crónica, trasplante de riñón o muerte por enfermedad renal. Este resultado se vio reducido en un 33% en comparación con placebo de forma consistente en todos los estudios.
- El tratamiento con iSGLT2 redujo el riesgo de insuficiencia renal terminal en un 35%, también de forma consistente en todos los estudios.
- El uso de iSGLT2 redujo el riesgo de pérdida sustancial de la función renal, ERT o muerte por enfermedad renal en un 42%.
- Los iSGLT2 también redujeron el riesgo de lesión renal aguda en un 25%.

En este metaanálisis se percibió que el beneficio renoprotector podría atenuarse en los subgrupos con TFGe más baja, sin embargo, en todos los subgrupos de TFGe se identificó una reducción del riesgo del resultado primario de un 30%, incluido aquel con una TFGe de 30-45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Los autores de este metaanálisis advierten de la importante heterogeneidad de los pacientes incluidos en estos ensayos clínicos, por lo que señalan la importancia de realizar futuros trabajos para evaluar la eficiencia de estos fármacos en la práctica clínica.

Otro metaanálisis publicado también en 2019 por la revista *Diabetes, Obesity & Metabolism*<sup>21</sup> incluyó 27 estudios entre ECA y estudios observacionales, de los cuales 26 comparaban en efecto de iSGLT2 con placebo. Los resultados mostraron una reducción significativa de la progresión de la enfermedad renal y disminución del riesgo de insuficiencia renal aguda en pacientes con DM2 y ERC. Se observó una ralentización en el descenso anual de la TFGe respecto al placebo, así como una reducción de la albuminuria. Los inhibidores de iSGLT2 también redujeron el riesgo del resultado renal compuesto de duplicación de la creatinina sérica, insuficiencia renal terminal o muerte

renal. Cabe destacar que estos beneficios fueron consistentes en todo el espectro de valores de la TFG.

Más recientemente se han publicado los ensayos DAPA-CDK y EMPA-KIDNEY, cuyo objetivo ha sido evaluar los efectos de dapagliflozina y empagliflozina respectivamente sobre la función renal, en pacientes con o sin DM2.

En cuanto al ensayo DAPA-CDK <sup>22</sup> publicado en 2020, el resultado primario analizado fue la primera aparición de cualquiera de los siguientes: una disminución de al menos el 50% en la TFG estimada, la aparición de insuficiencia renal terminal o muerte por causas renales o cardiovasculares. Se aleatorizaron 4.094 pacientes con ERC a 10mg de dapagliflozina vs placebo. En 2020 un comité independiente de supervisión de datos recomendó interrumpir el ensayo debido a su clara eficacia:

- El resultado primario se produjo en un 9,2% de los pacientes tratados con dapagliflozina y en un 14,5% de los pacientes tratados con placebo. Las tasas de eventos para cada componente del resultado primario compuesto favorecieron también a dapagliflozina.
- El efecto beneficioso de dapagliflozina sobre el resultado primario fue consistente en todos los subgrupos analizados. Tanto en participantes con DM2 como en aquellos sin esta condición, el tratamiento con dapagliflozina resultó en una reducción significativa del riesgo de experimentar el evento primario.
- La magnitud de esta reducción fue diferente en estos dos subgrupos: El riesgo de sufrir el resultado primario fue reducido en un 36% en los pacientes con DM2 tratados con dapagliflozina. En los pacientes sin DM2 tratados dapagliflozina, esta reducción fue aún mayor, el riesgo de experimentar el resultado primario fue un 50% menor.

A los resultados de estos ensayos clínicos se unen los de un metaanálisis de Li N *et al* <sup>23</sup>, publicado por la revista *Frontiers in Medicine* en 2021. En este metaanálisis se incluyeron 9 ECA. En todos ellos la intervención fue el uso de un iSGLT2 vs placebo y se incluyeron pacientes con y sin DM2. Los resultados primarios del estudio incluyeron: empeoramiento de la función renal, ERT o muerte renal. El resultado renal secundario fue un resultado compuesto que incluía el empeoramiento de la función renal, la ERT, la muerte renal o la muerte cardiovascular.

- En los pacientes con FG<60ml/min/1,73m<sup>2</sup>, los iSGLT2 redujeron el riesgo de resultados renales primarios en un 30%, mismo beneficio que se produjo en los pacientes con macroalbuminuria.
- Los iSGLT2 redujeron el resultado primario en diferentes grupos de TFG. Un 38% para TFG 45-60, un 29% para TFG 30-45 y también redujeron el riesgo de resultado primario en pacientes con TFG<30.
- Los iSGLT2 redujeron el riesgo del resultado renal secundario en un 33%.

Este estudio incluyó pacientes con y sin DM2, confirmando la eficacia de iSGLT2 independientemente de la presencia de esta enfermedad. También confirmó la existencia de beneficios significativos en todo el espectro de TFGe, lo que sugiere que los iSGLT2 podrían ser beneficiosos también en pacientes con filtrados bajos.

Respecto al último ensayo, EMPA-KIDNEY<sup>24</sup>, publicado en 2023, se diseñó para investigar el efecto de empagliflozina en la progresión de la enfermedad renal, independientemente de si tenían o no DM2 y del grado de ERC. Se aleatorizaron 6.609 pacientes con ERC, entre los que se incluyeron pacientes sin DM2, pacientes con una TFGe inferior a 30ml/min/1,73m<sup>2</sup> y pacientes con niveles bajos de proteinuria (medidos con el cociente albumina/creatinina), con el objetivo de ampliar los resultados de iSGLT2 a estos subgrupos de pacientes. El resultado primario fue la progresión de la enfermedad renal (definida como ERT, disminución sostenida de la FGe de >10ml/min/1,73m, disminución sostenida desde el valor basal de FGe de al menos un 40% o muerte por causas renales) o la muerte por causas CV. En 2022, el comité independiente de supervisión de datos y seguridad informó de que se cumplían las condiciones para interrumpir el ensayo de manera anticipada por motivos de eficacia:

- El resultado primario se produjo en un 13,1% en el grupo de empagliflozina y un 16,9% en el grupo placebo. En los pacientes tratados con empagliflozina, el riesgo de sufrir el resultado primario fue un 27% inferior.
- Los resultados fueron consistentes entre los pacientes con o sin DM y entre los distintos subgrupos preespecificados según TFGe.

El efecto de iSGLT2 sobre la progresión de la ERC o sobre la muerte por causas CV que se observó en este ensayo es cuantitativamente similar al observado en otros dos grandes ensayos mencionados anteriormente, pero permite ampliarlo ya que el ensayo CREDENCE no incluía pacientes no diabéticos, pacientes con un cociente albúmina/creatinina<300 ni FGe<30ml/min/1,73<sup>2</sup> y el ensayo DAPA-CDK exigía que los participantes tuvieran un cociente albumina/creatinina>200 y un FGe de entre 25-75ml/min/1,73m<sup>2</sup>. El ensayo EMPA-KIDNEY contribuye sustancialmente a la evidencia existente al mostrar beneficios consistentes entre sin DM2 y pacientes con TFGe<30ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Por último, otro metaanálisis publicado en 2022 por la revista *The Lancet*<sup>25</sup>, quiso analizar los resultados de estas investigaciones evaluando los resultados por separado en pacientes sin DM2. Este metaanálisis incluyó 13 ensayos en los que se analizó el efecto de iSGLT2 comparado con placebo sobre 90.409 participantes. Los resultados mostraron una reducción del riesgo de progresión de la enfermedad renal de un 37%, con riesgos relativos similares en pacientes con DM2 y sin DM2. Los iSGLT2 también redujeron el riesgo de lesión renal aguda en un 23%, de nuevo con efectos similares

independientemente del estado diabético. De la misma manera, no hubo pruebas de que el riesgo relativo para la progresión de la enfermedad renal variara en función de la TFGe, ni en los pacientes diabéticos ni en los no diabéticos.

En conclusión, revisando la bibliografía actual sobre el tratamiento con iSGLT2 en pacientes con ERC, se han encontrado los siguientes beneficios:

- Reducción en el deterioro de la función renal definido como: enfermedad renal avanzada, disminución sostenida de la TFGe a  $<10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , disminución sostenida de la TFGe de  $\geq 40\%$  o muerte por causas renales.<sup>18,19,21,22,24,25</sup>
- Disminución del descenso de la TFGe, analizado de manera individual y como parte de un resultado combinado.<sup>18,19,21,22,24</sup>
- En varios estudios se ha observado el mismo patrón sobre la TFGe, que consiste en: un descenso agudo en fases iniciales, posteriormente una estabilización y finalmente un aumento neto en los valores de TFGe en comparación con placebo.<sup>16, 17,19</sup>
- Mejores resultados sobre las tasas de duplicación de niveles séricos de creatinina<sup>16,18,21</sup> y la progresión a macroalbuminuria.<sup>16,21</sup>
- Menor riesgo relativo de: progresión de la enfermedad renal a trasplante renal/diálisis<sup>16,20</sup>, enfermedad renal terminal<sup>18,19,20,22,23</sup> y muerte por causas renales<sup>18,19,20,22,23,24</sup>, medidos como parte de resultados combinados.
- Los estudios más recientes también informan de que estos beneficios de iSGLT2 sobre la función renal son independientes de la DM2.<sup>22,23,24</sup>

Los iSGLT2 representan un avance significativo en el tratamiento de la enfermedad renal ya que se trata de un nuevo enfoque terapéutico innovador y efectivo. Estos fármacos, además de frenar el deterioro de la función renal, también minimizan el riesgo de efectos adversos renales graves, lo que subraya todavía más su importancia clínica. Además del beneficio clínico de los iSGLT2, también cabría destacar que esta protección frente a efectos adversos como la progresión a trasplante/diálisis, puede suponer un impacto importante en la reducción de costes sanitarios.

Otro hallazgo que resulta alentador, igual que sucedía en la IC, es la independencia de estos efectos de la presencia de DM2, lo que amplía su potencial terapéutico a pacientes con ERC diabética y no diabética.

Por otra parte, algunos de los efectos encontrados son muy recientes, por lo que aún queda trabajo por hacer para conocer mejor los mecanismos que conducen a estos efectos nefroprotectores, de manera que se consiga optimizar su uso en diferentes poblaciones con ERC.

| Metaanálisis  | año  | Estudios incluidos | Total pacientes | Intervención  | Resultados evaluados  | Resultados  |
|---|------|--------------------|-----------------|---|---|---|
| Neuen BL et al <sup>20</sup><br>( <i>The Lancet Diabetes &amp; Endocrinology</i> )  | 2019 | 4 ECA              | 38.723          | iSGLT2 vs placebo en pacientes con ERC y DM2                      | Compuesto de diálisis, trasplante renal o muerte por enfermedad renal   | Los iSGLT2 redujeron sustancialmente el riesgo de diálisis, trasplante renal y muerte por enfermedad renal. También redujeron el riesgo de ERT y la lesión renal aguda. Los resultados fueron consistentes en todos los subgrupos de TFGe |
| Toyama T et al <sup>21</sup><br>( <i>Diabetes, Obesity &amp; Metabolism</i> )   | 2019 | 27 estudios        | 7.363           | iSGLT2 vs placebo en pacientes con ERC y DM2                      | Resultado renal compuesto de: duplicación de la creatinina sérica, ERT o muerte renal.  | Se redujo el riesgo del resultado renal compuesto en todos los subgrupos de TFGe y se observó una atenuación en el descenso de la TFGe  |
| Li N et al <sup>23</sup><br>( <i>Frontiers in Medicine</i> )  | 2021 | 9 ECA              | 25.749          | iSGLT2 vs placebo en pacientes con ERC diabéticos y no diabéticos | Resultado primario: empeoramiento de la función renal, ERT o muerte renal. Resultados secundarios compuesto: empeoramiento de la función renal, la ERCT, la muerte renal o la muerte cardiovascular | Reducción de los resultados renales primarios de un 30%, en todos los subgrupos de TFGe. Reducción del resultado renal secundario de un 33%. Efectos independientes de la presencia de DM2.   |
| Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group y SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists'Consortium <sup>25</sup><br>( <i>The Lancet</i> ) | 2022 | 13 ECA             | 90.409          | iSGLT2 vs placebo en pacientes con DM2 y sin DM2                  | Resultado primario: progresión de la enfermedad renal y lesión renal aguda.   | Reducción del riesgo de progresión de la enfermedad renal de un 37% y del riesgo de lesión renal aguda de un 23%. Ambas reducciones fueron independientes de la presencia de DM2  |

Tabla 2. Resumen de los metaanálisis incluidos en la revisión.

## 7.5. APLICACIONES CLÍNICAS.

Además de su aprobación como tratamiento de la DM2 en torno al año 2013, ahora las guías más importantes sobre cardiología y nefrología incorporan el uso de iSGLT2 con distintas indicaciones para el tratamiento de la IC y la ERC.

En 2022, se publicó una guía conjunta de la AHA (American Heart Association), la ACC (American College of Cardiology) y la HFSA (Heart Failure Society of America). Esta guía<sup>26</sup> fue publicada en 2022, y en ella se recopilaba una recomendación de clase IA para el uso de iSGLT2 en IC con FEVI reducida. En este momento, la recomendación para su uso en pacientes con IC con FEVI preservada o mínimamente reducida era de clase IIA.

De la misma manera, la agencia española del medicamento notificaba en 2022 un informe de posicionamiento terapéutico sobre el uso del iSGLT2 dapagliflozina en pacientes con IC con FEVI reducida. En ella recomiendan su uso en pacientes con IC FEVI  $\leq 40\%$  mal controlados con la terapia estándar con IECA/ARA 2, betabloqueantes y antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM)<sup>27</sup>.

Las guías más recientes (2023) incluyen actualizaciones novedosas sobre las aplicaciones de iSGLT2 en el tratamiento de la IC. Una de las guías más importantes que ha publicado una actualización en 2023 es la ESC (European Society of Cardiology).

En las guías de práctica clínica publicadas en 2021, la ESC<sup>28</sup> hacia una recomendación de clase IA para el uso de los iSGLT2 empagliflozina o dapagliflozina en pacientes con IC-FEVI reducida, independientemente del estado diabético. Sin embargo, en ese momento, las recomendaciones para pacientes con IC con FEVI mínimamente reducida y IC FEVI preservada fueron débiles para el uso de fármacos modificadores de la enfermedad que tenían evidencia clase I para su uso en IC-FEVI reducida y no hubo recomendaciones para el uso de iSGLT2.

Con estas nuevas actualizaciones, basadas en los últimos ensayos clínicos y metaanálisis, se ha publicado la 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure<sup>29</sup> desarrollada por la ESC con la contribución de la AFA, cuyas conclusiones concuerdan con los hallazgos de esta revisión.

El grupo de trabajo ha formulado las siguientes recomendaciones:

| Recommendation  | Class <sup>a</sup> | Level <sup>b</sup> | ESC 2023 |
|---|--------------------|--------------------|----------|
| An SGLT2 inhibitor (dapagliflozin or empagliflozin) is recommended in patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization or CV death. <sup>c 6,8</sup> | I                  | A                  | ©        |

| Recommendation   | Class <sup>a</sup> | Level <sup>b</sup> | © ESC 2023 |
|--|--------------------|--------------------|------------|
| An SGLT2 inhibitor (dapagliflozin or empagliflozin) is recommended in patients with HFpEF to reduce the risk of HF hospitalization or CV death. <sup>c 6,8</sup> | I                  | A                  |            |

(HFmrEF: IC con FEVI mínimamente reducida; HFpEF: IC con FEVI preservada)

Figuras 3 y 4. Recomendaciones de la ESC para el manejo de la IC con FEVI preservada y mínimamente reducida de las guías de práctica clínica de 2023.

De manera que el uso de un iSGLT2 (empagliflozina o dapagliflozina) se amplía más allá de la IC con FEVI reducida, a la IC con FEVI preservada e IC con FEVI mínimamente reducida, independientemente de la presencia de DM2.

Asimismo, las guías de posicionamiento terapéutico de la agencia española del medicamento (AEMPS) de 2023, destacan que empagliflozina es el primer fármaco que ha mostrado beneficio en la IC con FEVI>40% y podría ser una opción de tratamiento en pacientes sintomáticos y NT-proBNP elevado, con el principal objetivo de reducir las hospitalizaciones por IC <sup>30</sup>. Otro de estos informes trata el uso de dapagliflozina específicamente en pacientes con IC FEVI preservada o FEVI mínimamente reducida, y concluyen que, dapagliflozina, añadida al tratamiento estándar, es una opción de tratamiento para pacientes con IC crónica sintomática estable, en todo el espectro de valores de la FEVI <sup>31</sup>.

En la actualización de las guías de la ESC de 2023 también añaden una recomendación para la prevención de IC en pacientes con ERC y DM2. Esta recomendación se basa en un metaanálisis de The Lancet que ya se ha expuesto previamente <sup>25</sup>. Sobre estos resultados la ESC recomienda en el uso de iSGLT2 en pacientes con ERC y DM y con las características adicionales de los pacientes incluidos en estos ensayos, para la reducir el riesgo de hospitalizaciones por IC y muerte CV <sup>29</sup>.

En cuanto a la ERC, en la guía KDIGO de 2023 <sup>32</sup>, la recomendación sobre iSGLT2 es coherente con su recomendación en la guía de práctica clínica KDIGO 2022 para el tratamiento de la DM2 en ERC, en la que afirmaban: “Recomendamos tratar a los pacientes con diabetes tipo 2, ERC y una TFG<sub>e</sub> ≥20 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup> con un SGLT2i (IA)” <sup>13</sup>. En general, las recomendaciones de las guías 2022 y 2023 son similares, pero en esta última actualización, se hace una recomendación de clase IA más general para adultos con ERC y se amplía esta indicación para incluir a pacientes con ERC no relacionada con la DM2 <sup>33</sup>.

En esta guía también se aclaran otros aspectos controvertidos sobre la aplicación de iSGLT2. Se recomienda que, una vez iniciado el tratamiento, es razonable continuar con

él incluso si la TFGe cae por debajo de 20 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, a menos que no se tolere. También señalan que es razonable suspender el fármaco en situaciones de ayuno prolongado, cirugía o enfermedad aguda para reducir el riesgo de cetosis <sup>32</sup>.

Por otro lado, la NFK (National Kidney Foundation) ha elaborado en 2024 las KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease <sup>33</sup>, un documento en respuesta a la actualización de las guías clínicas de la KDIGO, sobre el manejo de la DM y la ERC. En esta guía, además de la recomendación de tratar a los pacientes con DM2, ERC y una TFGe  $\geq 20$  ml/ min por 1,73 m<sup>2</sup> con un SGLT2i de clase IA, se señala el efecto beneficioso de iSGLT2 y, por tanto, su recomendación, para la ERC incluso en ausencia de DM2. Además, en ambas guías, la TFGe a la que se recomiendan iniciar, ha bajado de 30ml/min/1,73m<sup>2</sup> a  $>20$ ml/min/1,73m<sup>2</sup>, un cambio basado en los ensayos DAPA-CDK y EMPA-KIDNEY.

Este cambio de la recomendación sobre el límite inferior de la TFGe a partir del cual puede iniciarse el tratamiento con un inhibidor de SGLT2, amplia las opciones de tratamiento para un amplio grupo de pacientes con ERC en estadio G4, una población que se encuentra entre las de mayor riesgo de progresión a insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca incidente o agravada y muerte cardiovascular.

Por otra parte, un informe de posicionamiento terapéutico de la agencia española del medicamento de 2023 <sup>34</sup> sobre el uso de dapagliflozina en ERC también concluye que este fármaco es eficaz y seguro en pacientes con ERC con una TFGe entre 25ml/min/1,73m<sup>2</sup> y 75ml/min/1,73m<sup>2</sup> y una relación albúmina/creatinina  $>200$ mg/g independientemente de la presencia de DM2, añadido al tratamiento con IECA/ARA2

### EVALUACIÓN ECONÓMICA

En un informe de la AEMPS publicado en 2022, se evaluó económicamente el uso de dapagliflozina en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida en pacientes diabéticos y no diabéticos. A continuación, se exponen las conclusiones de esta valoración farmacoeconómica <sup>27</sup>:

Tres estudios farmacoeconómicos compararon dapagliflozina más terapia estándar vs. solo terapia estándar, concluyendo que dapagliflozina es coste-efectiva ya que su uso implica un aumento del gasto, pero también una mejora en la efectividad del tratamiento de la IC medida según los años de vida ajustados por calidad.

Uno de los estudios realizado por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), comparó dapagliflozina con sacubitrilo/valsartán, encontrando que dapagliflozina era menos costosa y al menos igual de efectiva.

La Agencia Canadiense de Evaluación de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias (CADTH) analizó también los costes de los eventos adversos asociados al uso de dapagliflozina, concluyendo que no tenía un impacto económico significativo, excepto la cetoacidosis diabética, que es el efecto adverso más costoso de tratar. No hubo diferencias significativas en la seguridad entre dapagliflozina y sacubitrilo/valsartán.

En resumen, estos hallazgos respaldan el uso de dapagliflozina como opción coste-efectiva para el tratamiento de la IC con FEVI reducida, justificando su inclusión en las decisiones de tratamiento.

## **7.6. SEGURIDAD Y EFECTOS ADVERSOS**

A pesar de los grandes beneficios que han mostrado los iSGLT2, como en toda intervención farmacológica, es necesario abordar su perfil de seguridad y los posibles efectos adversos asociados a su uso.

Algunos de los efectos adversos más comunes observados en estos pacientes son la depleción de volumen y la hipoglucemia, sobre los cuales, los estudios más recientes han informado tasas de incidencia similares en pacientes con iSGLT2 vs placebo <sup>4, 10, 16, 23, 25, 27, 30, 36, 37, 38, 39, 40, 42</sup>. A propósito de ese resultado, cabe destacar que la incidencia de hipoglucemia es mucho menor que con otros fármacos antidiabéticos debido al efecto independiente de la insulina de iSGLT2 <sup>4</sup>.

Otro de los efectos adversos más documentados en el tratamiento con iSGLT2 es la incidencia de infecciones genitales y del aparato urinario (ITU). En general, el aumento del riesgo de infecciones genitales como vulvovaginitis está claro, y es atribuido a la glucosuria que inducen estos fármacos, que crea un aumento propicio para el crecimiento bacteriano <sup>16, 30, 31, 38, 42</sup>. Sin embargo, la asociación con mayor incidencia de ITUs está menos clara, algunos autores afirman un incremento del riesgo de sufrir dicho efecto adverso <sup>5, 34, 35, 37, 42</sup>, mientras que otros reconocen un mayor riesgo de infecciones genitales, pero no de ITUs <sup>16, 21, 30, 35, 37, 38, 40</sup>.

En general, se conoce que las infecciones tanto genitales como del tracto urinario que se producen con estos fármacos son benignas y leves, y se resuelven con el tratamiento habitual.

A su vez, ha habido preocupación por la incidencia de otros efectos adversos más graves que los mencionados hasta ahora, como la cetoacidosis diabética. A este respecto, los análisis más recientes señalan un aumento del riesgo relativo de padecer dicho efecto adverso en pacientes tratados con iSGLT2 <sup>4, 25, 30, 35, 37, 42</sup> pero destacan que la incidencia

de este efecto adverso, a pesar de ser grave, sigue siendo muy baja y se produce generalmente en situaciones de estrés fisiológico.

Uno de los acontecimientos adversos más graves cuestionado con estos fármacos, fue la notificación del estudio CANVAS de mayor incidencia de fracturas y amputaciones no traumáticas de miembros inferiores <sup>4, 39</sup>. Sin embargo, este evento no se ha observado en ensayos posteriores como CREDENCE <sup>18</sup>, DAPA-CDK <sup>22</sup> o EMPA-KIDNEY <sup>24</sup>. Tampoco los metaanálisis más recientes que han analizado este efecto han encontrado una mayor incidencia de amputaciones en el grupo tratado con iSGLT2 <sup>4, 5, 25, 27, 30, 34, 35, 42</sup>, uno de ellos señala que este efecto observado en el ensayo CANVAS, podría deberse bien a un efecto específico del iSGLT2 canagliflozina o a un falso positivo, ya que en el metaanálisis se incluyeron un mayor número de participantes y no se encontró un aumento de dicho riesgo <sup>37</sup>.

En 2019, la AEMPS <sup>43</sup> hizo un comunicado advirtiendo sobre la notificación de casos de gangrena de Fournier asociados al uso de iSGLT2. En este informe advierten que, aunque la DM constituye por sí misma un factor de riesgo para la gangrena de Fournier, algunos de los casos notificados se consideran probablemente relacionados con iSGLT2. Aunque este efecto adverso no se observó en los ensayos clínicos realizados con estos fármacos, ya ha sido incluido en los últimos informes de posicionamiento terapéutico de la AEMPS <sup>31, 34</sup>.

Los episodios compatibles con insuficiencia renal aguda como lesión renal aguda o hiperpotasemia se notificaron en un porcentaje menor en el grupo tratado con empagliflozina <sup>16, 20, 25, 30, 42</sup>.

Por último, cabe destacar un efecto mediado por estos fármacos que ha sido responsable del rechazo al inicio de estos fármacos en determinados pacientes: el descenso inicial de la TFGe. Se ha observado que a lo largo del tratamiento se produce un descenso en la TFGe, pero este descenso es más pronunciado y precoz en el grupo tratado con iSGLT2. En el grupo de iSGLT2 se produce un descenso agudo en las primeras semanas (semanas 2-4 de tratamiento), pero se ha comprobado que en la administración a largo plazo este descenso se va ralentizando y en torno a los 20 meses, se iguala o mejora al del grupo tratado con placebo <sup>16, 21, 23, 27</sup>.

En general, la incidencia de efectos adversos graves, así como de acontecimientos desfavorables que conlleven el abandono del tratamiento, no ha sido superior en los grupos de pacientes tratados con iSGLT2 a la de aquellos tratados con placebo y los beneficios absolutos de iSGLT2 superan considerablemente cualquier riesgo grave.

## 8. CONCLUSIONES

- La evidencia encontrada en esta revisión demuestra de forma consistente que los iSGLT2 ofrecen un beneficio significativo en la reducción de la muerte cardiovascular.
- Además, los iSGLT2 tienen un impacto positivo no solo en la supervivencia sino también en la sintomatología de la IC, observado en la reducción de las hospitalizaciones por IC y la mejora de los resultados en la encuesta sobre calidad de vida KCQQ.
- Los iSGLT2 también demuestran un efecto renoprotector, como indican los datos de reducción del deterioro de la función renal, disminución del descenso de la TFGe y mejoras en los niveles séricos de creatinina y tasas de macroalbuminuria.
- Estos efectos cardio y nefroprotectores han sido demostrados tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos, lo que indica que son debidos a mecanismos de acción independientes de la reducción de la glucemia mediada por los iSGLT2, y sitúa a estos fármacos como una medida terapéutica para el tratamiento de la IC y la ERC independientemente de la presencia de DM2.
- Los efectos adversos más destacados de estos fármacos son las infecciones genitourinarias y la cetoacidosis, que ocurren con poca frecuencia y suelen ser de gravedad leve. Aun así, no hay que subestimar estos riesgos, especialmente en determinados grupos de pacientes más frágiles, en los que estos efectos adversos pueden conllevar consecuencias más graves.
- Son necesarios más estudios que evalúen la seguridad y eficacia de estos fármacos en determinadas poblaciones como ancianos y pacientes con otras enfermedades y comorbilidades, así como evaluar posibles interacciones farmacológicas.
- Sería necesario continuar investigando estos efectos ya que la mayoría de los datos disponibles provienen de seguimientos que no superan los 2 o 3 años, por lo que, la evidencia de efectos adversos a largo plazo con iSGLT2 es más limitada, así como la evidencia sobre la duración de los beneficiosos cardiorrenales.
- Es fundamental investigar y comprender mejor cuáles son los mecanismos exactos detrás de estos efectos cardiovasculares y renoprotectores para optimizar su uso clínico y encontrar posibles áreas de investigación farmacológica.

## **9. BIBLIOGRAFÍA**

1. Wright EM. SGLT2 Inhibitors: Physiology and Pharmacology. *Kidney360*. 2021 Sep 17;2(12):2027-2037.
2. 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):422-434. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2020 Sep 22;76(12):1505.
3. Vijay K, Neuen BL, Lerma EV. Heart Failure in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease: Challenges and Opportunities. *Cardiorenal Med*. 2022;12(1):1-10.
4. Dai ZC, Chen JX, Zou R, Liang XB, Tang JX, Yao CW. Role and mechanisms of SGLT-2 inhibitors in the treatment of diabetic kidney disease. *Front Immunol*. 2023 Sep 21;14:1213473.
5. 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 Mar 26;23(7):3651.
6. Braunwald E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: The vicious circles. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019 Jul-Aug;62(4):298-302.
7. Butler J, Packer M, Filippatos G, Ferreira JP, Zeller C, Schnee J, et al. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J*. 2022 Feb 3;43(5):416-426.
8. Bhattarai M, Salih M, Regmi M, Al-Akchar M, Deshpande R, Niaz Z, et al. Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors With Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Other Risk Factors for Cardiovascular Disease: A Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022 Jan 4;5(1):e2142078.
9. Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, Al-Hawwas M, Vallurupalli S, Mehta JL, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors initiation in patients with acute heart failure, with and without type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Feb 5;21(1):20.
10. Lu Y, Li F, Fan Y, Yang Y, Chen M, Xi J. Effect of SGLT-2 inhibitors on cardiovascular outcomes in heart failure patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med*. 2021 May;87:20-28.

11. Bhatia K, Jain V, Gupta K, Bansal A, Fox A, Qamar A, et al. Prevention of heart failure events with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors across a spectrum of cardio-renal-metabolic risk. *Eur J Heart Fail.* 2021 Jun;23(6):1002-1008.
12. Zou X, Shi Q, Vandvik PO, Guyatt G, Lang CC, Parpia S, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2022 Jun;175(6):851-861.
13. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Spanish Society of Nephrology document on KDIGO guidelines for the assessment and treatment of chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2014 May 21;34(3):302-16.
14. Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease.
15. Calderón Montero A. Evidencias de los iSGLT2 en el tratamiento de la enfermedad renal crónica [Evidence of iSGLT2 in the treatment of chronic kidney disease]. *Semergen.* 2023 Jun;49 Suppl 1:102019. Spanish.
16. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Jul 28;375(4):323-34.
17. Wanner C, Heerspink HJL, Zinman B, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Kidney Function Decline in Patients with Type 2 Diabetes: A Slope Analysis from the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2018 Nov;29(11):2755-2769.
18. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompast 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):2295-2306.
19. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Aug;7(8):606-617. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Aug;7(8):e20.

20. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Oct;7(10):845-854.
21. Toyama T, Neuen BL, Jun M, Ohkuma T, Neal B, Jardine MJ, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21:1237–50.
22. 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 Oct 8;383(15):1436-1446.
23. Li N, Lv D, Zhu X, Wei P, Gui Y, Liu S, et al. Effects of SGLT2 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021 Nov 1;8:728089.
24. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023 Jan 12;388(2):117-127.
25. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet.* 2022 Nov 19;400(10365):1788-1801.
26. Morris AA, Butler J. Updated Heart Failure Guidelines: Time for a Refresh. *Circulation.* 2022 May 3;145(18):1371-1373.
27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Dapagliflozina (Forxiga®/Edistride®) en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica sintomática con fracción de eyeción reducida en pacientes adultos. [Informe de posicionamiento terapéutico]. Agencia Española del Medicamento. 2022.
28. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599–726.

29. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3627–39.
30. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Empagliflozina (Jardiance®) en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica sintomática en pacientes adultos. [Informe de posicionamiento terapéutico]. Agencia Española del Medicamento. 2023.
31. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Dapagliflozina (Forxiga®/Edistride) en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca preservada y ligeramente reducida en pacientes adultos. Agencia Española del Medicamento. 2023.
32. KDIGO. KDIGO 2023 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes.* 2023.
33. Mottl AK, Nicholas SB. KDOQI Commentary on the KDIGO 2022 Update to the Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2024 Mar;83(3):277-287.
34. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de dapagliflozina (Edistride®/Forxiga®) en enfermedad renal crónica. Agencia Española del Medicamento. 2023.
35. Lin DS, Lee JK, Chen WJ. Clinical Adverse Events Associated with Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: A Meta-Analysis Involving 10 Randomized Clinical Trials and 71 553 Individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Jun 16;106(7):2133-2145.
36. Aziri B, Begic E, Jankovic S, Mladenovic Z, Stanetic B, Kovacevic-Preradovic T, et al. Systematic review of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a hopeful prospect in tackling heart failure-related events. *ESC Heart Fail.* 2023 Jun;10(3):1499-1530.
37. Marilly E, Cottin J, Cabrera N, Cornu C, Boussageon R, Moulin P, et al. SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials balancing their risks and benefits. *Diabetologia.* 2022 Dec;65(12):2000-2010.
38. Chen X, Wang J, Lin Y, Yao K, Xie Y, Zhou T. Cardiovascular outcomes and safety of SGLT2 inhibitors in chronic kidney disease patients. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Nov 16;14:1236404.

39. Qiu M, Zhao LM, Zhan ZL. Comprehensive Analysis of Adverse Events Associated With SGLT2is: A Meta-Analysis Involving Nine Large Randomized Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Dec 2;12:743807.
40. Li CX, Liu LY, Zhang CX, Geng XH, Gu SM, Wang YQ, et al. Comparative safety of different sodium-glucose transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Aug 28;14:1238399.
41. Butler J, Usman MS, Khan MS, Greene SJ, Friede T, Vaduganathan M, et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2020 Dec;7(6):3298-3309. Erratum in: *ESC Heart Fail*. 2021 Jun;8(3):2362.
42. Pozzi A, Cirelli C, Merlo A, Rea F, Scangiuuzzi C, Tavano E, et al. Adverse effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2024 Jan;29(1):207-217. Erratum in: *Heart Fail Rev*. 2023 Dec 11.
43. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Comunicación dirigida a Profesionales Sanitarios: Inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 - iSGLT2-(canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina): riesgo de gangrena de Fournier (fascitis necrotizante perineal). 2019.