

DOCUMENTO INTERSOCIETARIO



Toma de posición. Efecto de los iSGLT-2 sobre la presión arterial, el daño vascular, la enfermedad renal y el riesgo cardiovascular asociado

Position statement. Effect of SGLT2-i on blood pressure, vascular damage, kidney disease, and associated cardiovascular risk

Coordinación general: Felipe Inserra (Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, SAHA)¹

Coordinadores: Ezequiel Forte (Sociedad Argentina de Cardiología, SAC)², Alicia Elbert (Sociedad Argentina de Diabetes, SAD)³, Gabriel Waisman (Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, SAHA)⁴, Carlos Castellaro (Sociedad Argentina de Nefrología, SAN)⁵

RESUMEN

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

En esta Toma de Posición, cuatro de las Sociedades Médicas vinculadas con estas temáticas acordaron plasmar el conocimiento de este esperanzador fenómeno generado por más de 7500 publicaciones difundidas en los últimos 10 años sobre el beneficio de las "gliflozinas". Decidimos revisar de manera rigurosa las evidencias experimentales y los múltiples trabajos controlados que muestran sus efectos metabólicos, vasculares, cardíacos, renales y también celulares, incluyendo aspectos no resueltos y advertencias acerca de las precauciones en su uso.

Palabras clave: gliflozinas; protección renal; protección cardíaca; protección vascular; efectos en células y organelas.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2023; Vol. 57 (140-158)

ABSTRACT

A surprising new paradigm has been established with the advent of "gliflozins". Beyond their antihyperglycemic action, these drugs have significantly impacted the therapeutics of cardio-vascular-renal-metabolic disorders responsible for the most prevalent diseases we address in clinical practice. Sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT-2 i) inhibitors help control and reduce the progression of target organ damage. In this Statement of Position, four of the Medical Societies linked to these issues agreed to reflect the knowledge of this hopeful phenomenon generated by more than 7,500 publications published in the last ten years on the benefit of "gliflozins". We decided to rigorously review the experimental evidence and the multiple controlled works showing its metabolic, vascular, cardiac, renal, and cellular effects, including unresolved aspects and warnings about the precautions in its use.

Key words: gliflozins; renal protection; cardiac protection; vascular protection; effects on cells and organelles.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2023; Vol. 57 (140-158)

¹ Médico Nefrólogo, expresidente de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, miembro de los Comités de Salud Renal y de Hipertensión Arterial y Daño Vascular, Sociedad Argentina de Nefrología, Director de la Maestría de Mecánica Vascular e Hipertensión Arterial, Universidad Austral, Doctor *Honoris Causa*, Universidad Maimónides, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Médico Cardiólogo, miembro titular de la Sociedad Argentina de Cardiología, *Fellow* de la Sociedad Interamericana de Cardiología, Director del Consejo de Cardiometabolismo de la Sociedad Argentina de Cardiología, asesor científico del Comité de Obesidad y Diabetes de la Federación Argentina de Cardiología, Coordinador del Área Comunidad de la Sociedad Interamericana de Cardiología, Director Médico en CENDIC, Concordia, Entre Ríos, Argentina

³ Médica Nefróloga especializada en Diabetes, Directora del Centro de Enfermedad Renal e Hipertensión Arterial (CEREHA), exmédica investigadora asociada de la División de Diabetología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires (UBA), asesora del Comité de Nefrología de la Sociedad Argentina de Diabetes y del Comité de Metabolismo de la Sociedad Argentina de Nefrología, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁴ Médico Internista, Profesor Titular, Maestría de Mecánica Vascular e Hipertensión Arterial, Universidad Austral, Médico de Planta del Instituto Cardiovascular Lezica, exjefe del Servicio de Clínica Médica y exjefe de Hipertensión Arterial, Hospital Italiano de Buenos Aires, expresidente de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁵ Médico Nefrólogo, Magíster en Hipertensión Arterial, Servicio de Nefrología del Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC), Profesor Titular de Medicina del Instituto Universitario (IUC, CEMIC), Subdirector de la Maestría de Mecánica Vascular e Hipertensión Arterial, Universidad Austral, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: Felipe Inserra

E-mail: felipe.inserra@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 30/06/23

Fecha de trabajo aceptado: 28/09/23

Conflictos de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

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

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

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

En esta Toma de Posición, cuatro de las Sociedades Médicas vinculadas con estas temáticas acordaron plasmar el conocimiento de este esperanzador fenómeno generado por más de 7.500 publicaciones difundidas en los últimos 10 años sobre el beneficio de las "gliflozinas". Decidimos revisar de manera rigurosa las evidencias experimentales y los múltiples trabajos controlados que muestran sus

efectos metabólicos, vasculares, cardíacos, renales y también celulares, incluyendo aspectos no resueltos y advertencias acerca de las precauciones en su uso.

Un coordinador general y uno por cada sociedad, junto con 10 referentes y un revisor externo por cada una de ellas, conformaron un total de 50 profesionales que respondieron las 10 preguntas acordadas sobre los aspectos centrales de estas drogas.

PREGUNTA 1: ¿Cuáles son los mecanismos metabólicos propuestos para la protección vascular, renal y del daño cardiovascular asociado a la enfermedad renal crónica de los iSGLT-2?

Luciana González Paganti (SAN), Cristina Faingold (SAD), Paula Pérez Terns (SAC), José Alfie (SAHA)

Los iSGLT-2 ejercen efectos protectores cardiorrenales a través de una serie de mecanismos posibles. Actúan inicialmente en el riñón, en el túbulo contorneado proximal (TCP), donde inhiben un 30-50% de la reabsorción de glucosa y de sodio, y reducen así los niveles de glucosa plasmática. Sin embargo, la protección cardiorrenal podría responder a mecanismos pleiotrópicos, independiente de los beneficios metabólicos en la diabetes mellitus (DM), ya que la mejoría clínica ocurre tanto en personas con DM y enfermedad renal crónica (ERC) estadios 3 y 4, donde tienen un menor efecto glucosúrico, así como en personas sin DM.

Reducción de la hiperfiltración glomerular e inhibición de la secreción de renina

El efecto sobre la reabsorción de los iSGLT-2 en el TCP genera un incremento de la llegada de sodio a la mácula densa, restaurando el mecanismo alterado de retroalimentación del túbulo glomerular. En consecuencia, revierte el tono de la arteriola

aferente de vasodilatación a vasoconstricción¹. La mayor llegada de sodio a la mácula densa también inhibe la secreción de renina por las células yuxtaglomerulares adyacentes², lo cual dilata la arteriole aferente. La combinación de vasoconstricción aferente con dilatación eferente reduce la presión intraglomerular y la hiperfiltración.

Activación de las señales de privación de energía celular y autofagia, e inhibición de los mecanismos inflamatorios

Los iSGLT-2 bloquean la reabsorción de glucosa desde el lado luminal de las células del TCP renal, con reducción de la glucosa intracelular, disminuyendo la absorción de glucosa hacia la sangre por parte de los GLUT-2. A nivel cardíaco, los GLUT-1 y GLUT-4 que contienen los miocitos, pueden bloquearse por interacción directa intracelular de los iSGLT-2 y contribuir a una menor entrada de glucosa a la célula. La caída de glucosa intracelular activa a la AMPK (*adenosine monophosphate activated protein kinase*, proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina), la cual fosforila las proteínas que inhiben la señalización de mTORC1 (*mammalian target of rapamycin 1*, diana de rapamicina en células de mamífero). Actuando a semejanza de la privación energética, los iSGLT-2 activan las SIRT6 (sirtuinas) y el PGC1- α (*peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator 1- α* , coactivador gamma 1-alfa activado por el proliferador de peroxisomas), y estimulan así la autofagia mejorando el funcionamiento celular, como se desarrollará más adelante³.

El aumento de eritropoyetina por la iSGLT-2 es un marcador de la activación de las vías de señalización de privación de nutrientes. Alternativamente, la interacción directa de los iSGLT-2 con SIRT1 (sirtuin 1) participa de la activación del HIF-2 α (*hipoxia inducible factor-2 α*), contribuyendo al aumento en la producción de eritropoyetina. En promedio, el hematocrito aumenta entre 2 y 4%, y varía de manera inversa con el grado de disfunción renal. El aumento del hematocrito contrarresta la contracción de volumen plasmático inicial derivada de la diuresis osmótica y de la natriuresis⁴.

Se postula que los iSGLT-2 modifican la programación celular, desde el programa de defensa propio de la DM hacia el programa de latencia que remeda al estado de hibernación, en el cual el organismo almacena combustible, inhibe la tasa metabólica y reduce la secreción de insulina. La disminución de la insulinemia junto con el aumento del glucagón activa la lipólisis, oxidación de ácidos grasos, aumentando

la producción de cuerpos cetónicos. Los cuerpos cetónicos son un supercombustible que genera ATP (*adenosine triphosphate*, adenosín trifosfato) de manera más eficiente que la glucosa o los ácidos grasos libres, lo cual representa un cambio fundamental del metabolismo energético de los tejidos, incluyendo al corazón y los riñones disfuncionales⁵.

Entre los mediadores del programa de latencia se encuentran el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) 21, la activación de FOXO 1 (*forkhead box protein O1*), AMPK y el gen supresor de tumores p53. Este último promueve la detención del ciclo celular, reprime la transcripción de GLUT-1 y GLUT-4, disminuye la glucólisis, promueve la gluconeogénesis y activa la autofagia. El p53 es cofactor de PGC-1 α en la activación de PPAR- γ (*peroxisome proliferator activated receptor γ* , receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas). La activación de los PPAR- α induce la autofagia y la expresión de FGF213.

Inhibición de la actividad del intercambiador Na⁺/H⁺ en los cardiomiocitos

La activación del intercambiador Na⁺/H⁺ (NHE) conduce a la sobrecarga de Ca intracelular promoviendo el desarrollo de hipertrofia cardíaca, fibrosis y disfunción contráctil. A pesar de que los SGLT-2 no son detectables en cardiomiocitos, su inhibición reduce la actividad del cotransportador NHE tipo 1 en cardiomiocitos humanos en grado comparable al cariporide, contribuyendo a su mecanismo cardioprotector⁶.

Reducción del estrés oxidativo, inflamación y fibrosis

Los iSGLT-2 disminuyen los marcadores inflamatorios circulantes y su expresión en tejidos. El aumento de la proporción intracelular AMP/ATP (adenosín monofostato/ adenosín trifosfato) activa la señalización de AMPK/NOS (*AMP-activated protein kinase/nitric oxide synthetase*, proteína cinasa activada por AMP/óxido nítrico sintetasa) y aumenta el óxido nítrico (ON). La activación de AMPK favorece la actividad de la NOS, e inhibe la activación de Rac1 y la translocación a la membrana de Rac1 y p47phox, disminuyendo la actividad de NADPH (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) oxidasa y la producción de superóxido, atenuando la inflamación. Todo ello aumenta la biodisponibilidad de tetrahidrobiopterina, cofactor clave para el acoplamiento de NOS. La hiperglucemia estimula la señalización TGF- β /Smad y la inhibición de la actividad de AMPK α , y aumenta en la secreción de

colágeno por los fibroblastos, lo cual es revertido por los iSGLT2. Los iSGLT2 disminuyen el número de células M1 proinflamatorias y aumentan las M2, con acción antiinflamatoria⁷⁸.

Hay una clara inhibición del sistema nervioso simpático que podría ser mediado por la disminución de la insulinemia y el aumento de los cuerpos cetónicos⁹.

Disminución de la presión arterial

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, Fagan NM, Woerle HJ, Johansen OE, Broedl UC, von Eynatten M. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014 Feb 4;129(5):587-97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081.
2. Shin SJ, Chung S, Kim SJ, Lee EM, Yoo YH, Kim JW, Ahn YB, Kim ES, Moon SD, Kim MJ, Ko SH. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, on renal renin-angiotensin system in an animal model of type 2 diabetes. *PLoS One* 2016 Nov 1;11(11):e0165703. doi: 10.1371/journal.pone.0165703.
3. Packer M. Critical reanalysis of the mechanisms underlying the cardiorenal benefits of SGLT-2 inhibitors and reaffirmation of the nutrient deprivation signaling/autophagy hypothesis. *Circulation* 2022 Nov;146(18):1383-1405. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061732.
4. Theofilis P, Oikonomou E, Tsioufis K, Tousoulis D. Diabetes mellitus and heart failure: epidemiology, pathophysiologic mechanisms, and the role of SGLT-2 inhibitors. *Life (Basel)* 2023 Feb 10;13(2):497. doi: 10.3390/life13020497.
5. Kondo H, Akoumianakis I, Badi I, Akawi N, Kotanidis CP, Polkinghorne M, Stadiotti I, Sommariva E, Antonopoulos AS, Carena MC, et al. Effects of canagliflozin on human myocardial redox signalling: clinical implications. *Eur Heart J* 2021;42:4947-4960.
6. Avogaro A, Fadini GP, Del Prato S. Reinterpreting cardiorenal protection of renal sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors via cellular life history programming. *Diabetes Care* 2020 Mar;43(3):501-507. doi: 10.2337/dc19-1410.
7. Tuttle KR. Digging deep into cells to find mechanisms of kidney protection by SGLT2 inhibitors. *J Clin Invest* 2023 Mar 1;133(5):e167700. doi: 10.1172/JCI167700.

8. Briasoulis A, Al Dhaybi O, Bakris GL. SGLT2 Inhibitors and mechanisms of hypertension. *Curr Cardiol Rep* 2018 Jan 19;20(1):1. doi: 10.1007/s11886-018-0943-5.
9. Kim HK, Ishizawa R, Fukazawa A, Wang Z, Bezan-Petric U, Hu MC, Smith SA, Mizuno M, Vongpatanasin W. Dapagliflozin attenuates sympathetic and pressor responses to stress in young prehypertensive spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2022 Aug;79(8):1824-1834.
10. Adam CA, Anghel R, Marcu DTM, Mitu O, Roca M, Mitu F. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on arterial stiffness and vascular aging. What do we know so far? (a narrative review). *Life (Basel)* 2022 May 27;12(6):803. doi: 10.3390/life12060803.
11. Trum M, Riechel J, Lebek S, Pabel S, Sossalla ST, Hirt S, Arzt M, Maier LS, Wagner S. Empagliflozin inhibits Na⁺/H⁺ exchanger activity in human atrial cardiomyocytes. *ESC Heart Fail* 2020 Dec;7(6):4429-4437. doi: 10.1002/ehf2.13024.

PREGUNTA 2: ¿Qué mecanismos de protección vascular de los iSGLT-2 tienen evidencia experimental?

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

Se realizó una revisión de la bibliografía existente sobre la protección vascular de los iSGLT-2. Los resultados se agruparon en función del lecho vascular evaluado y las acciones farmacológicas a nivel endotelial y del músculo liso. También se analizaron los efectos indirectos y los potenciales efectos directos.

- *Efectos en la vasculatura arterial sistémica.* Empagliflozina demostró reducción de la presión diastólica en modelos murinos^{1,2} mediante vasodilatación (reducción de las concentraciones de sodio y calcio intracelular en las células musculares lisas vasculares)³, reducción de la disfunción endotelial, incremento de ON, reducción del estrés oxidativo, inflamación⁴ y la consecuente mejoría en la rigidez arterial⁵.

- *Efectos en la aterosclerosis.* Los iSGLT-2 presentarían efectos antiaterogénicos, principalmente mediante vías de señalización de los macrófagos-células espumosas. Las acciones antiateroscleróticas clínicas se desarrollarán en otra pregunta.

- *Efectos de iSGLT-2 en la microvasculatura renal.* Incrementa la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), con reducción de la fibrosis intersticial⁶.

- *Efectos en la hipertensión pulmonar.* Se observó una reducción de las presiones pulmonares, así como remodelado vascular positivo y efectos benéficos en el ventrículo derecho^{7,8}.

Acciones farmacológicas a nivel vascular de los iSGLT-2

Una revisión sistemática de ensayos preclínicos⁹ halló 18 estudios de modelos animales y 9 estudios *in vitro*. Los mismos sugieren que los iSGLT-2 provo-

can beneficios cardiovasculares *off-target* al modular la activación de células endoteliales (CE) vasculares y mejorar la disfunción endotelial. Los estudios *ex vivo* e *in vitro* respaldan un posible efecto de clase de los iSGLT-2. Se observaron también efectos antiinflamatorios vasculares independientes de su efecto hipoglucemiante. Dicho metanálisis no dilucida entre un efecto directo a nivel endotelial o del músculo liso, o si los efectos son secundarios. Otro trabajo realizado en células de cordón umbilical humanas *ex vivo* confirmó un efecto sobre CE¹⁰ que podría suponer que existan SGLT-2 en las CE humanas, o que los iSGLT-2 se unan a otros sitios celulares, o ambas. En función de ello, una de las posibles dianas evaluadas es el intercambiador sodio/hidrógeno (NHE) implicado en la patogénesis de diversas enfermedades cardiovasculares. La inhibición del NHE por iSGLT-2 podría ser protectora en diversas patologías cardiovasculares.

Se ha demostrado vasodilatación de las arterias coronarias de corazón aislado luego de 30 minutos de tratamiento con empagliflozina y canagliflozina¹¹. Dado que el bloqueo del NHE endotelial, con el antagonista específico cariporide, revierte el aumento del calcio intracelular, la expresión reducida de la óxido nítrico sintasa endotelial (*endothelial nitric oxide synthase*, eNOS) y la producción reducida de ON de las CE, la vasodilatación coronaria inducida por los iSGLT-2 podría estar relacionada con el bloqueo del NHE. Otros estudios demostraron que los iSGLT-2 inhiben el NHE con el consecuente incremento de ON. A nivel renal, se observó un efecto en los NHE3 directamente a nivel tubular^{12,13}.

Presencia de SGLT-2 a nivel vascular y potenciales efectos directos

Diversos investigadores han propuesto que los beneficios observados en los ensayos clínicos podrían atribuirse a efectos directos. En dicho sentido, una revisión sistemática publicada recientemente¹⁴ resume la existencia de SGLT-2 en diferentes células vasculares. La expresión de SGLT-2 se detecta en cultivos de CE humanas del cordón umbilical, de la aorta y de la arteria coronaria humana. Los transportadores parecen funcionales^{15,16}. En modelos animales se detectó SGLT-2 funcional en endotelio coronario, periférico y aórtico^{17,18}.

En las células del músculo liso vascular murinas¹⁹ y humanas²⁰ también se comprobó la presencia de SGLT-2

- *Interpretación de los resultados.* Los iSGLT-2 producen protección vascular.

- El grado de certeza acerca de sus efectos indirectos

es elevado en cuanto a los efectos vasodilatadores, antiinflamatorios, reducción de radicales libres y rigidez vascular. La inhibición del SGLT-2 a nivel renal, con la consecuente natriuresis y glucosuria, provocaría la activación de las diferentes vías relacionadas con la protección celular, y uno de los mediadores potenciales es el intercambiador sodio-protón (NHE).

- Los beneficios vasculares de los iSGLT-2 se observaron en diferentes lechos (periférico, renal, coronario, aorta, y pulmonar) y con todos los iSGLT-2 (efecto de clase).

- En los últimos años aumentó la evidencia acerca de los efectos directos en las CE y del músculo liso vascular de diferentes órganos, sin embargo, su papel en la enfermedad vascular no está del todo dilucidada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dimitriadis GK, Nasiri-Ansari N, Agrogiannis G, et al. Empagliflozin improves primary haemodynamic parameters and attenuates the development of atherosclerosis in high fat diet fed APOE knockout mice. *Mol Cell Endocrinol* 2019;494:110487. doi:10.1016/j.mce.2019.110487.
2. Younis F, Leor J, Abassi Z, et al. Beneficial effect of the SGLT2 inhibitor empagliflozin on glucose homeostasis and cardiovascular parameters in the Cohen Rosenthal Diabetic Hypertensive (CRDH) Rat *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2018;23(4):358-371. doi:10.1177/1074248418763808
3. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces blood pressure and body weight while preserving kidney function. *Kidney Int* 2014;85(4):962-71. doi: 10.1038/ki.2013.380. PMID: 24172600.
4. Solini A, Giannini L, Seghieri M, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index, and increases natriuresis in healthy sprague-dawley rats. A cardiovascular magnetic resonance study. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16(1):6. doi: 10.1186/s12933-016-0498-x. PMID: 28086762.
5. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit. A state-of-the-art review. *Diabetologia* 2018;61(10):2108-2117. doi: 10.1007/s00125-018-4690-1. PMID: 30039203.
6. Zhang Y, Nakano D, Guan Y, et al. A sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor attenuates renal capillary injury and fibrosis by a vascular endothelial growth factor-dependent pathway after renal injury in mice. *Kidney Int* 2018;94(3):524-535. doi:10.1016/j.kint.2018.05.002
7. Nassif ME, Qintar M, Windsor SL, et al. Empagliflozin effects on pulmonary artery pressure in patients with heart failure. Results from the EMBRACE-HF trial. *Circulation* 2021;143(17):1673-1686. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052503.
8. Chowdhury B, Luu AZ, Luu VZ, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces mortality and prevents progression in experimental pulmonary hypertension. *Biochem Biophys Res Commun* 2020;524(1):50-56. doi:10.1016/j.bbrc.2020.01.015.
9. Alshnbari AS, Millar SA, O'Sullivan SE, Idris I. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on endothelial function: a systematic review of preclinical studies. *Diabetes Ther*. 2020;11(9):1947-1963. doi:10.1007/s13300-020-00885-z.
10. Mone P, Varzideh F, Jankauskas SS, et al. SGLT2 Inhibition via empagliflozin improves endothelial function and reduces mitochondrial oxidative stress. Insights from frail hypertensive and diabetic patients. *Hypertension* 2022;79(8):1633-1643. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19586.

11. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, Schumacher CA, Fiolet JWT, Koeman A, Jancev M, Hollmann MW, Weber NC, Cornel R, Zuurbier CJ. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na(+)/H(+) exchanger, lowering of cytosolic Na(+) and vasodilation. *Diabetologia* 2018;61(3):722-726.
12. Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, et al. Effects of SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic steatosis, oxidative stress, inflammation, and obesity in type 2 diabetic mice. *Eur J Pharmacol* 2013;715(1-3):246-255. doi:10.1016/j.ejphar.2013.06.020.
13. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia* 2017;60(2):215-225. doi:10.1007/s00125-016-4159-3.
14. Durante W, Behnammanesh G, Peyton KJ. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on vascular cell function and arterial remodeling. *Int J Mol Sci* 2021;22(16):8786. Published 2021 Aug 16. doi:10.3390/ijms22168786.
15. Juni RP, Al-Shama R, Kuster DWD, et al. Empagliflozin restores chronic kidney disease-induced impairment of endothelial regulation of cardiomyocyte relaxation and contraction. *Kidney Int* 2021;99(5):1088-1101. doi: 10.1016/j.kint.2020.12.013.
16. Ortega R, Collado A, Selles F, et al. SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) inhibition reduces ang II (angiotensin II)-induced dissecting abdominal aortic aneurysm in ApoE (apolipoprotein E) knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;39(8):1614-1628. doi:10.1161/ATVBAHA.119.312659.
17. Khemais-Benkhiat S, Belcastro E, Idris-Khodja N, et al. Angiotensin II-induced redox-sensitive SGLT1 and 2 expression promotes high glucose-induced endothelial cell senescence. *J Cell Mol Med* 2020;24(3):2109-2122. doi:10.1111/jcmm.14233.
18. El-Daly M, Pulakazhi Venu VK, Saifeddine M, et al. Hyperglycaemic impairment of PAR2-mediated vasodilation. Prevention by inhibition of aortic endothelial sodium-glucose-co-transporter-2 and minimizing oxidative stress. *Vascul Pharmacol* 2018;109:56-71. doi:10.1016/j.vph.2018.06.006.
19. Sukhanov S, Higashi Y, Yoshida T, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin attenuates interleukin-17A-induced human aortic smooth muscle cell proliferation and migration by targeting TRAF3IP2/ROS/NLRP3/Caspase-1-dependent IL-1 β and IL-18 secretion. *Cell Signal.* 2021;77:109825. doi:10.1016/j.cellsig.2020.109825.
20. Takahashi H, Nomiyama T, Terawaki Y, et al. Combined treatment with DPP-4 inhibitor linagliptin and SGLT2 inhibitor empagliflozin attenuates neointima formation after vascular injury in diabetic mice. *Biochem Biophys Rep* 2019;18:100640. Published 2019 Apr 19. doi:10.1016/j.bbrep.2019.100640.

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

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

En condiciones normales, la glucosuria es nula debido a la acción de los SGLT, cuyo mecanismo de acción es captar glucosa y sodio del extracelular, y liberarlos en el intracelular en una proporción 1:1. Existen transportadores SGLT-1 y SGLT-2. Los SGLT-2 se ubican en el segmento S1 del TCP y son responsables de aproximadamente el 90% de la reabsorción renal de glucosa, mientras que los SGLT-1 se ubican más distales en segmento S2/S3 del TCP y reabsorben ~del 10% restante de la glucosa filtrada¹.

A mayores niveles glucémicos, aumenta la cantidad de glucosa filtrada y, consecuentemente, la tasa de reabsorción se incrementa progresivamente hasta un cierto punto conocido como capacidad máxima de reabsorción de glucosa (T_{máx}). En la DM se da una respuesta adaptativa, incrementándose la T_{máx} como consecuencia de la estimulación del SGLT-2, que aumentan su expresión más de tres veces, por lo tanto se incrementa la capacidad renal de reabsorción de sodio y glucosa^{2,3}.

En el aparato yuxtglomerular, las células de la mácula densa liberan ATP al intersticio de manera proporcional a la concentración de (cloruro de sodio, CLNa). La adenosina derivada del ATP es mediadora de la regulación de la retroalimentación tubuloglomerular. La reducción del sodio en el túbulo contorneado distal (TCD) producida por el aumento de SGLT-2 en pacientes con DM reduce la liberación de adenosina y consecuentemente se dilata la arteriola aferente, aumentando la presión intraglomerular y generándose hiperfiltración. Los iSGLT-2, al aumentar la llegada de sodio al TCD, reducen la liberación de adenosina, se contrae la arteriola aferente y de esta manera se corrige la hiperfiltración⁴. Así, el aumento del aporte de sodio al TCD, como resultado del bloqueo SGLT-2, contrarresta la hiperfiltración y la hipertensión glomerular, características de la DM⁵. El bloqueo SGLT-2 produce vasoconstricción aferente con disminución de la presión intraglomerular y caída del filtrado glomerular (FG) de 4-6 ml/min/1,73m²⁶. Debemos destacar que a pesar de la caída inicial del FG, los fenómenos hemodinámicos resultan en disminución en la albuminuria y una atenuación en la progresión de la enfermedad renal en el seguimiento según se desarrollará más adelante.

Los iSGLT-2 poseen efecto uricosúrico a través de su acción sobre la isoforma b del transportador SL-C2A9⁷. Además, los iSGLT-2 favorecen la uricosuria por aumento de la expresión de GLUT9 y por efectos indirectos en la acción de URAT1 (*renal urate anion transporter 1*, transportador renal de anión urato 1)⁸.

En humanos se demostró la presencia de SGLT-1 en la mácula densa. En modelos animales el aumento del aporte de glucosa tubular es censado por SGLT-1, el cual aumenta la expresión de NOS1, incrementando el ON y provocando así la dilatación de la arteriola aferente⁹.

La reducción en el FG también disminuye el transporte tubular y la consecuente demanda metabólica, lo que permite mejorar la oxigenación cortical renal. A su vez, el bloqueo SGLT-2 desplaza la

reabsorción de sodio y glucosa a la médula renal, lo cual induce aumento del consumo de oxígeno medular, favoreciendo la liberación del factor inducible por hipoxia (HIF-1 y HIF-2) que provocan el aumento de la eritropoyetina, lo que mejora la oxigenación cortical y también del resto de los tejidos¹⁰.

En orina de modelos murinos con DM, se observa un índice lactato/piruvato que refleja un aumento de la glucólisis mitocondrial, especialmente a nivel del TCP. Esto revierte con el uso de iSGLT-2, dado que favorece una distribución más uniforme de la carga metabólica entre corteza y médula renal¹¹.

En animales diabéticos, se pierde el balance entre los procesos de fisión y fusión mitocondrial que se asocian a alteraciones en la función de las mitocondrias. El proceso suele generar la pérdida de integridad de la membrana de la organela y fragmentación mitocondrial. Los procesos de fusión mitocondrial dependen de la mitofusina 1 o 2, de una proteína llamada Opa1, de la generación de ROS (*reactive oxygen species*, especies reactivas de oxígeno) y de TGF- β , los cuales modifican su expresión en DM condicionando apoptosis celular. Estudios con diferentes iSGLT-2 mostraron restaurar la expresión de estos mediadores disminuyendo el proceso de apoptosis celular¹².

La menor reabsorción de sodio y glucosa por iSGLT-2 en el TCP reduce la actividad ATPasa y la conversión de ATP a ADP (adenosín difosfato). Como observamos, hay menores concentraciones de glucosa intracelular que activan la AMPK, que fosforila las proteínas reguladoras que inhiben la señalización de mTORC1. La supresión de mTORC1 reduce la expresión de mediadores inflamatorios, la glucólisis y, consecuentemente, la injuria renal¹³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elbert A. Diabetes y riñón, enfoque transdisciplinario. *Ediciones Journal* 2022;9:205-209.
2. Vlotides G, Mertens PR. Sodium-glucose cotransport inhibitors: mechanisms, metabolic effects and implications for the treatment of diabetic patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1272-6.
3. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int* 2018 Jul;94(1):26-39.
4. Vallon V, Schroth J, Satriano J, et al. Adenosine A1 receptors determine glomerular hyperfiltration and the salt paradox in early streptozotocin diabetes mellitus. *Nephron Physiol* 2009;111:30-38.
5. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014;129:587-597.
6. Meraz-Muñoz, AY, Weinstein J, Wald R. eGFR decline after SGLT2 Inhibitor initiation. The tortoise and the hare reimaged. *Kidney360* 2021;2:1042-1047.
7. Hussain M, Elahi A, Hussain A, Iqbal J, Akhtar L, Majid A. Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) attenuates serum uric acid (SUA) level in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Res* 2021 Jun 17;2021:9973862.
8. Novikov A, Fu Y, Huang W, Freeman B, Patel R, et al. SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019 Jan 1;316(1):F173-F185.
9. Zhang J, Wei J, Jiang S, Xu L, Wang L, et al. Macula densa SGLT1-NOS1-tubuloglomerular feedback pathway, a new mechanism for glomerular hyperfiltration during hyperglycemia. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:578-593.
10. Adam CA, Anghel R, Marcu DTM, Mitu O, Roca M, Mitu F. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on arterial stiffness and vascular aging. What do we know so far? (a narrative review). *Life (Basel)* 2022;12(6):803.
11. Nespoux J, Vallon V. Renal effects of SGLT2 inhibitors: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2020;29:190-198.
12. Mima A. Mitochondria-targeted drugs for diabetic kidney disease. *Heliyon* 2022 Feb 3;8(2):e08878.
13. Tuttle K R. Digging deep into cells to find mechanisms of kidney protection by SGLT2 inhibitors. *J Clin Invest* 2023;133(5):e167700.

PREGUNTA 4: ¿Qué mecanismos de protección cardiovascular con los iSGLT-2 tienen evidencia experimental?

Nicolás Renna (SAHA), Enrique Fairman (SAC), Carlos Castellaro (SAN)

La evidencia del beneficio de los iSGLT-2 en los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección (FEY) reducida o preservada, y con o sin DM, es definitiva. La pregunta es a través de qué mecanismos se produce este beneficio. En otras secciones se plantearon mecanismos a nivel vascular, renal y sistémico, por lo cual aquí nos centraremos específicamente en los efectos cardíacos.

- **Remodelado ventricular.** Los iSGLT-2 favorecen el remodelado ventricular en pacientes con IC. Entre los pacientes con DM con disfunción sistólica, el estudio SUGAR DM¹ demostró reducción de volúmenes ventriculares medidos por resonancia magnética cardíaca. El estudio EMPA TROPISM² comprobó también por resonancia cardíaca que empagliflozina reduce volúmenes y masa ventricular en pacientes con deterioro de la función ventricular sin DM.

- **Inhibición del NHE.** La evidencia de la acción descrita de iSGLT-2 sobre el NHE no es homogénea. La inhibición del mencionado intercambiador reduciría los efectos tóxicos intracelulares que puede producir el exceso de Na⁺ a nivel intracelular del cardiomiocito y a la vez contribuye a disminuir la concentración intracelular de Ca⁺⁺ a dicho nivel. Si bien el efecto sobre NHE1 se ha descrito, existen dudas sobre cuál es la real importancia que tienen los iSGLT-2 sobre este mecanismo³.

- **Producción de cuerpos cetónicos.** El efecto

glucosúrico de los iSGLT-2 simula un estado de inanición en el organismo que provoca lipólisis y producción de cuerpos cetónicos, que sirven también como fuente energética. Se ha postulado que el aumento de los cuerpos cetónicos podría ser responsable del beneficio de las gliflozinas². Sin embargo, la producción de cuerpos cetónicos se encuentra de por sí incrementada en el contexto de la IC, por lo que es dudosa la trascendencia clínica de este efecto, que no pudo demostrarse en estudios experimentales².

• *Fagocitosis, autofagia y degradación lisosomal.*

No es claro el mecanismo preciso, pero los iSGLT-2 provocan -a través de la estimulación de sensores de privación nutricional (fundamentalmente SIRT)- el estímulo de la autofagia. Estos efectos descritos con más detalle en otra pregunta, contribuyen a preservar la integridad celular, evitar la apoptosis, aumentar los efectos antioxidantes y antiinflamatorios y también son una fuente energética. Algunos autores jerarquizan a este mecanismo como decisivo para los efectos cardíacos de las gliflozinas².

• *Disminución de la grasa epicárdica.* Especialmente en el paciente con IC con FEV preservada, el aumento de la grasa epicárdica produce efectos perjudiciales debido a una restricción en el llenado, pero también a los efectos inflamatorios de esta grasa. La grasa epicárdica es responsable de la producción de citoquinas inflamatorias, aldosterona y neprilisina, todas responsables de la progresión de la enfermedad. La disminución de la grasa epicárdica generada por las gliflozinas sería otro mecanismo que explica el beneficio de estas drogas².

• *Otros efectos.* El efecto natriurético provoca retroalimentación tubuloglomerular al aumentar el suministro de sodio a la mácula densa en el aparato yuxtaglomerular, lo que lleva a la vasoconstricción de la arteriola renal aferente y disminución de la presión intraglomerular con la consiguiente reducción de la hiperfiltración glomerular. La secreción de renina con el tratamiento con iSGLT-2 debe inhibirse mediante el aumento de la reabsorción de Na⁺, pero podría estimularse mediante la reducción de la PA y los volúmenes de fluidos corporales. iSGLT-2 reducen las ROS vasculares, la inflamación³ y mejoran la biodisponibilidad del ON⁴ y, en consecuencia, la función endotelial y la rigidez arterial^{5,6}. Todo ello podría reducir la PA. A través de NHE1, los iSGLT-2 pueden causar vasodilatación y aumentar el ON⁷. Es probable que estos efectos endoteliales de iSGLT-2 contribuyan a la protección contra el daño orgánico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee M, Jhund P, Petrie M, Sattar N. Effect of empagliflozin on left ventricular volumes in patients with type 2 diabetes, or prediabetes, and heart failure with reduced ejection fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation* 2021;143:516-525.
2. Packer M. Critical reanalysis of the mechanisms underlying the cardiorenal benefits of SGLT2 inhibitors and reaffirmation of the nutrient deprivation signaling/autophagy hypothesis. *Circulation* 2022;146:1383-1405.
3. Yaribeygi H, Butler AE, Atkin SL, Katsiki N, Sahebkar A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and inflammation in chronic kidney disease: possible molecular pathways. *J Cell Physiol* 2018;234:223-230.
4. Li CY, Wang LX, Dong SS, Hong Y, Zhou XH, et al. Phlorizin exerts direct protective effects on palmitic acid (PA)-induced endothelial dysfunction by activating the PI3K/AKT/eNOS signaling pathway and increasing the levels of nitric oxide (NO). *Med Sci Monit Basic Res* 2018;24:1-9.
5. Aroor AR, Das NA, Carpenter AJ, Habibi J, Jia G, et al. Glycemic control by the SGLT2 inhibitor empagliflozin decreases aortic stiffness, renal resistivity index and kidney injury. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:108.
6. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymannlou N, Har R, Fagan N, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:28.
7. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, Schumacher CA, Fiolet JWT, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. *Diabetologia* 2018;61:722-726.

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

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

La evidencia clínica de protección vascular de los iSGLT-2 se centran sobre tres mecanismos que se asocian con lesión: 1) reducción de la PA; 2) mejoría de la función endotelial; 3) disminución de la rigidez arterial.

• *Efectos sobre la presión arterial.* La reducción de la PA es uno de los efectos clínicos más estudiado de los iSGLT-2. En el ensayo EMPA-REG OUTCOME se observó una reducción de 2-3 mm Hg en la PA sistólica en el grupo de empagliflozina¹. Asimismo, en el estudio CANVAS, la terapia con canagliflozina disminuyó la PA sistólica y diastólica en 3,9 mm Hg y 1,4 mm Hg respectivamente². En otros estudios clínicos, dapagliflozina y ertugliflozina también redujeron la PA entre 2 y 5 mm Hg³. Por su parte, en el estudio EMPA-REG BP empagliflozina a dosis de 10 y 25 mg/día redujo la PA sistólica media ambulatoria de 24 h en 3,4 y 4,2 mm Hg respectivamente y la PA diastólica en 1,4 y 1,7 mm Hg respectivamente⁴.

• *Efectos sobre la función endotelial.* La disfunción endotelial se ve exacerbada por trastornos me-

tabólicos y está involucrada en la fisiopatología de las complicaciones cardiovasculares. En el estudio DEFENCE se observó que la dapagliflozina mejoró la función endotelial (vasodilatación mediada por flujo) en pacientes con DM2 y mal control metabólico posiblemente como consecuencia de una mejora en el estrés oxidativo⁵. A su vez, un tratamiento agudo con dapagliflozina mejoró significativamente la función endotelial, la rigidez arterial y el índice de resistencia renal independiente de los cambios en la PA, y ocurre en presencia de natriuresis estable, lo que sugiere un efecto beneficioso rápido y directo sobre la vasculatura⁶. En pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular (ECV) establecida, los efectos de empagliflozina sobre la función endotelial se evaluaron mediante el índice de tonometría arterial periférica de hiperemia reactiva (en el estudio EMBLEM) observándose una mejoría en la PA y en la tonometría arterial periférica⁷.

• *Reducción de la rigidez arterial.* La velocidad de onda de pulso (VOP) es el estándar de oro para evaluar la rigidez vascular. El impacto sobre la rigidez arterial de los iSGLT-2 puede estar mediado, por lo menos parcialmente, por la reducción de la PA sistólica, parámetro que modifica el resultado⁸. Algunos trabajos randomizados que evaluaron el efecto sobre la rigidez vascular no tuvieron el poder estadístico necesario para confirmar esta hipótesis. A pesar de ello una reciente revisión evidenció que reducen la presión de pulso (PP) y la VOP, aunque no alcanzan significancia estadística probablemente debido al tamaño reducido de la muestra y el corto seguimiento⁹. El efecto sobre la pared vascular podría estar mediado por la acción que estos fármacos ejercen sobre la inflamación, el estrés oxidativo y los depósitos de productos finales de la glicación. Estos mecanismos serían responsables de una parte del beneficio obtenido, que sería independiente del descenso de la PA¹⁰.

¿Qué eventos vasculares reducen?

Como ya se refirió, los iSGLT-2 demostraron -en ensayos clínicos aleatorizados, metanálisis y estudios de vida real¹¹- reducir el compuesto de internaciones hospitalarias por IC y la mortalidad cardiovascular (CV) en pacientes con IC y/o DM, así como enlentecer la progresión a ERC en pacientes con y sin DM y/o ERC. El efecto sobre la ECV ateroesclerótica es más heterogéneo. Empagliflozina demostró reducción de eventos cardiovasculares adversos mayores (*major adverse cardiovascular events*, MACE3), mortalidad CV y por todas las causas en

prevención secundaria; canagliflozina reducción de MACE3, pero no de mortalidad CV en prevención primaria y secundaria; y dapagliflozina no demostró reducción de MACE3 ni de mortalidad CV en prevención primaria, pero sí en pacientes con ECV establecida¹². Ninguno encontró beneficios específicos sobre el infarto de miocardio o el accidente cerebrovascular. Sin embargo, algunos estudios preclínicos¹³ y estudios clínicos de casos control y de cohorte¹⁴ parecen mostrar una menor incidencia de demencia vascular en personas con DM tratadas con iSGLT-2 comparados con placebo.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017 Aug 17;377(7):644-57.
- 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.
- Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015 Mar;38(3):420-8.
- Shigiyama F, Kumashiro N, Miyagi M, Ikehara K, Kanda E, Uchino H, et al. Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycemic control in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE study. *Cardiovasc Diabetol* 2017 Jul 6;16(1):84.
- Solini A, Giannini L, Seghieri M, Vitolo E, Taddei S, Ghiadoni L, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol* 2017 Oct 23;16(1):138.
- Tanaka A, Shimabukuro M, Machii N, Teragawa H, Okada Y, Shima KR, et al. Effect of empagliflozin on endothelial function in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease. Results from the multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind EMBLEM trial. *Diabetes Care* 2019 Sep 12;42(10):e159-61. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.012.
- Patoulias D, Papadopoulos C, Stavropoulos K, Zografou I, Doumas M, Karagiannis A. Prognostic value of arterial stiffness measurements in cardiovascular disease, diabetes, and its complications. The potential role of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2020;22(4):562-71. doi: 10.1111/jch.13831.
- Bosch A, Ott C, Jung S, Striepe K, Karg MV, Kannenkeril D, et al. How does empagliflozin improve arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus? Sub analysis of a clinical trial. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18(1):44. doi: 10.1186/s12933-019-0839-8.
- Kosiborod M, Cavender M, Fu A, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs. The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation* 2017 Jul 18;136(3):249-259.
- Salvatore T, Galiero R, Caturano A, et al. An overview of the cardiorenal protective mechanisms of SGLT2 inhibitors. *Int J Mol Sci* 2022;23,3651. doi: 10.3390/ijms23073651
- Rizzo MR, Di Meo I, Politto R, et al. Cognitive impairment and type 2 diabetes mellitus: focus of iSGLT-2 inhibitors treatment. *Pharmacol Res* 2022;176:106062. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106062.

13. Wu CY, Iskander C, Wang C, et al. Association of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors with time to dementia. A population-based cohort study. *Diabetes Care* 2023; 46(2):297-304.
14. Wu CY, Iskander C, Wang C, Xiong LY, Shah BR, et al. Association of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors with time to dementia. A population-based cohort study. *Diabetes Care* 2023 Feb 1;46(2):297-30.

PREGUNTA 6: ¿Qué mecanismos de protección renal con los iSGLT-2 tienen evidencia clínica? ¿Qué eventos renales reducen?

Florencia Aranguren (SAD), Diego Márquez (SAHA), Ramiro Sánchez (SAC), Hernán Trimarchi (SAN)

Mecanismos de protección renal de los iSGLT-2

Según ya se describió, los iSGLT-2 logran detener el círculo vicioso de daño renal auto-perpetuado, disminuyendo la hipertensión intraglomerular, la desdiferenciación podocitaria, la apoptosis tubular, y la activación local y a distancia de las vías inflamatorias¹.

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

Además de los mecanismos comentados, otro factor determinante en la protección renal como resultado de la inhibición de la reabsorción de glucosa a través del TCP, es la atenuación del estrés oxidativo, de las vías inflamatorias y de la fibrosis tubular que desencadena la alta carga de glucosa al ingresar a las células tubulares³. Existen además beneficios antiinflamatorios derivados del cambio del sustrato energético, mediante la disminución de la adiposidad órgano específica, y también la disminución del ácido úrico, secundaria a la uricosuria⁴.

La inhibición SGLT-2 también mejora la oxigenación del TCP por el menor transporte de solutos y consecuentemente menor consumo de oxígeno y menor hipoxia. El aumento compensatorio de la reabsorción de solutos en la nefrona distal condu-

ce a hipoxia y liberación del HIF, con el consiguiente aumento de la eritropoyetina, y del hematocrito. Vimos también cómo varias líneas de investigación asocian estos procesos con el aumento de la autofagia como mecanismo de protección².

También se detallaron modificaciones a nivel de genes relacionados con la inflamación y la fibrosis celular, lo que prueba que los iSGLT-2 indirectamente son capaces de generar cambios a nivel epigenético^{2,5}.

Describiremos los resultados de los estudios randomizados y doble ciego realizados que tuvieron objetivo primario los eventos renales (Tabla).

El estudio CREDENCE con canagliflozina demostró una reducción en el riesgo de falla renal y de los eventos CV (se desarrollarán en la próxima pregunta) en pacientes con ERC establecida. Se incluyeron pacientes con un FG entre 30 y 90 ml/min/1,73 m² y albuminuria entre 300 y 5000 mg/g, que estuvieran bajo tratamiento con inhibidores del SRAA. El estudio se interrumpió prematuramente por haber alcanzado los objetivos de eficacia antes de lo previsto, ya que demostró una reducción del riesgo relativo del 30% para el compuesto primario renal-CV. La reducción del evento compuesto renal fue del 34% y la de ingreso a diálisis o trasplante renal del 32%. Además, se observó una reducción de MACE compuesto CV del 20% y de la hospitalización por IC del 39%⁶.

Por su parte, el estudio DAPA-CKD⁷ con objetivo primario renal incluyó pacientes con ERC de base y consolidó la evidencia de protección renal en esta población. En este caso cabe resaltar que se incluyeron pacientes con y sin DM2 (32,5%). El promedio de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) fue de 43±12 ml/min/1,73 m². El estudio incluyó pacientes con una TFGe <75 ml/min/1,73 m² y una relación albuminuria/creatininuria (RAC) entre 200 a 5000, y extendió los beneficios renales de la dapagliflozina a pacientes con ERC avanzada ya que fueron incluidos aquellos con TFGe >de 25 ml/min/1,73m². Los resultados mostraron beneficios renales estadísticamente significativos independientemente de la presencia de DM2, ampliando la protección renal a otras etiologías como glomerulopatías, nefropatía isquémica o hipertensiva. Como se observa en la tabla, el objetivo primario compuesto renal CV se redujo un 39% con el uso de dapagliflozina, mientras que el compuesto renal disminuyó un 44%.

El estudio EMPA-KIDNEY incluyó 6609 pacientes con ERC con y sin DM, con una TFGe entre 45 y 90 ml/min/1.73 m², una albuminuria ≥200 mg/g o bien una TFGe entre 20 y 45 ml/min/1,73 m²,

sin albuminuria. El promedio de TFGe en la población del estudio fue más baja que en el anterior 37 ± 14 ml/min/1,73 m². Al igual que en el estudio DAPA-CKD, no se incluyeron pacientes con DM1, poliquistosis y con tratamientos inmunológicos, aunque a diferencia que en el estudio DAPA-CKD, se incluyeron pacientes con dosis medias de corticoides. El objetivo primario fue un compuesto definido como enfermedad renal avanzada, una TFGe <10 ml/min/1,73 m² en forma sostenida, o una disminución $\geq 40\%$ del filtrado de base, o la muerte renal o CV. El resultado del objetivo primario evidenció una reducción del 28% (HR 0,72; IC 95% 0,64-0,82; $p < 0,001$) que se mantuvo independientemente de la presencia de DM o no DM⁸.

Ambos estudios tuvieron como objetivo secun-

dario eventos CV, y a diferencia de lo encontrado en el estudio DAPA-CKD, en el estudio EMPA-KIDNEY no se vio reducción significativa de estos eventos, probablemente por tratarse de poblaciones distintas, dado que los pacientes de este último tenían TFGe más bajas y menor albuminuria. La próxima pregunta mostrará más detalles.

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

En resumen, los inhibidores de SGLT-2 evidenciaron consistencia en los resultados de nefroprotección en pacientes con y sin DM.

	Punto compuesto renal/CV*	Compuesto renal#	ERC avanzada ‡
CREDESCENCE ⁶	HR 0,70; IC 95% 0,59-0,82 $p=0,00001$	HR 0,66; IC 95% 0,53-0,81 $p < 0,001$	HR 0,68; IC 95% 0,54-0,86 $p=0,002$
DAPA-CKD ⁷	HR 0,61; IC 95% 0,51-0,72 $p < 0,001$	HR 0,56; IC 95% 0,45- 0,68 $p < 0,001$	
*EMPA-KIDNEY ⁸	HR 0,72; IC 95% 0,64-0,82 $p < 0,001$		HR 0,71; IC 95% 0,62-0,81

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

Falla renal, duplicación de creatinina, muerte de causa renal.

‡ Ingreso a diálisis o trasplante.

Tabla: Resultados de los estudios randomizados y doble ciego.

BIBLIOGRAFÍA

- Tejedor A. The heart and kidney in diabetes: Heart and kidney in diabetes. *Hipertens Riesgo Vasc* 2020;37(2):64-71.
- Cherney DZ, Kanbay M, Lovshin JA. Renal physiology of glucose handling and therapeutic implications. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35(Suppl 1):i3-i12.
- Yaribeygi H, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and inflammation in chronic kidney disease: Possible molecular pathways. *J Cell Physiol* 2018;234(1):223-230.
- Kidokoro K, et al. Evaluation of glomerular hemodynamic function by empagliflozin in diabetic mice using *in vivo* imaging. *Circulation* 2019;140(4):303-315.
- van Raalte DH, Bjornstad P. Role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition to mitigate diabetic kidney disease risk in type 1 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35(Suppl 1):i24-i32.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380(24):2295-2306.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-1446.
- Herrington W, Staplin N, Wanner C, et al; the EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023 Jan 12;388(2):117-127.

PREGUNTA 7: ¿Qué mecanismos de protección cardiovascular con los iSGLT-2 tienen evidencia clínica en pacientes con enfermedad renal crónica?

Daniel Piskorz (SAHA), Leonardo Sivak (SAN), Diego Wappner (SAD), Hugo Sanabria (SAC)

Existe una fuerte relación entre el daño renal y la enfermedad CV en las enfermedades cardiometabólicas¹. Entre los potenciales mecanismos de beneficio de los iSGLT2, se mencionan sus efectos sobre las cargas hemodinámicas, tanto pre como poscarga, producto de sus efectos natriuréticos, diuresis osmótica, descenso de la PA, mejoría de la función endotelial y la rigidez arterial².

Como se verá en el punto siguiente, se sugieren beneficios sobre el metabolismo y la bioenergética cardíaca, desviando el metabolismo hacia la oxidación de cuerpos cetónicos. Otros mecanismos po-

drían ser la inhibición del NHE, con reducción del calcio miocitario y mejoría de la función contráctil y mitocondrial, reducción de la producción de citoquinas inflamatorias, y reducción del tejido adiposo epicárdico y el remodelado reverso del corazón^{3,4}.

¿Qué eventos cardíacos reducen los iSGLT-2?

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

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

Los puntos finales primarios y secundarios en individuos con ERC, con y sin DM, se sintetizan en la Tabla 1.

iSGLT-2 en ERC con IC

Los beneficios de los iSGLT-2 en la población de pacientes con IC, tanto con FEY disminuida como preservada, fueron consistentes en el subgrupo de pacientes con ERC^{11,12}. Se observó una reducción de muerte CV o empeoramiento de IC en el subgrupo de pacientes con ERC, tanto en los ensayos clínicos que evaluaron empagliflozina como dapagliflozina, con una aparente atenuación en la caída del riesgo cuando las TFGe son más bajas (Tabla 2).

De igual forma, el beneficio de los iSGLT-2 fue consistente a través de subgrupos con diferentes niveles de albuminuria, con una mayor reducción absoluta de eventos en los pacientes y mayor albuminuria respecto de aquellos con niveles normales¹³. Estos beneficios CV se extendieron en pacientes con IC independientemente de la presencia de DM.

Con respecto a la muerte CV o empeoramiento de la IC, los puntos finales se muestran en la Tabla 2.

Un metanálisis y metarregresión reciente sobre la evaluación de los factores que influyen en la mejoría de la IC de los pacientes tratados con iSGLT-2, se comprobó que de los parámetros clínicos evaluados como potenciales responsables, el único que se asoció de manera significativa fue la estabilización, durante el tiempo de tratamiento, en la declinación de la función renal; por cada 1 ml/min/1,73 m² de conservación de la TFGe se redujo 14% el riesgo de episodios de IC, comparado con placebo¹⁸.

	Punto final primario compuesto	Hospitalización por IC o muerte CV	Muerte por cualquier causa
CREDENCE ^{7,8}	HR 0,70; IC 95% 0,59-0,82	HR 0,66; IC 95% 0,57-0,83	HR 0,83; IC 95% 0,68-1,02 (no evaluado formalmente)
DAPA-CKD ⁹	HR 0,61; IC 95% 0,51-0,72	HR 0,56; IC 95% 0,55- 0,92	HR 0,69; IC 95% 0,53-0,88
*EMPA-KIDNEY ¹⁰	HR 0,72; IC 95% 0,64-0,82	HR 0,83; IC 95% 0,87-1,07	HR 0,87; IC 95% 0,7-1,08

Tabla 1: Puntos finales primarios y secundarios en pacientes con enfermedad renal crónica, con y sin diabetes mellitus.

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

Tabla 2: Puntos finales de muerte o empeoramiento de insuficiencia cardíaca en pacientes con y sin diabetes mellitus.

BIBLIOGRAFÍA

- Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134(8):629-636. Doi: 10.7326/0003-4819-134-8-200104170-00007.
- Rosano G, Quek D, Martínez F. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure. Recent data and implications for practice. *Card Fail Rev* 2020;6:e31. doi: 10.15420/cfr.2020.23.
- Brown AJM, Gandy S, McCrimmon R, Houston JG, Struthers AD, Lang CC. A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: The DAPA-LVH trial. *Eur Heart J* 2020;41:342-3432. Doi: 10.1093/eurheartj/ehaa419.
- Nesti L, Pugliese NR, Sciuto P, Trico D, Dardano A, Baldi S, Pinnola S, Fabiani I, Di Bello V, Natali A. Effect of empagliflozin on left ventricular contractility and peak oxygen uptake in subjects with type 2 diabetes without heart disease: results of the EMPA-HEART trial. *Cardiovasc Diabetol* 2022;21:181.
- Solomon J, Festa MC, Chatzizisis YS, Samanta R, Suri RS, Mavrakanas TA. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with chronic kidney disease. *Pharmacol Ther* 2023 Feb;242:108330. doi: 10.1016/j.pharmthera.2022.108330. Epub 2022 Dec 10. PMID: 36513134.
- Nuffield Population Health Department Renal Study Group; SGLT2 Inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on renal outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet Nov* 19, 2022;400(10365): 1788-1801. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02074-8. Epub 2022 Nov 6. PMID: 36351458; PMID: PMC7613836
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306.
- Jardine MJ, Zhou Z, Mahaffey KW, Oshima M, Agarwal R, Bakris G, et al.; CREDENCE Study Investigators. Renal, cardiovascular, and safety outcomes of canagliflozin by baseline kidney function. A secondary analysis of the CREDENCE randomized trial. *J Am Soc Nephrol* 2020;31(5):1128-39.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-46
- The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;388:117-127. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.
- Mc Causland FR, Claggett BL, Vaduganathan M, et al. Dapagliflozin and kidney outcomes in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: a prespecified analysis of the DELIVER. Randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2022; 8(1):56-65. doi: 10.1001/jamacardio.2022.4210.
- Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, et al. Efficacy of dapagliflozin on renal function and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Results of DAPA-HF. *Circulation* 2021;143(4):298-309. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050391.
- Ferreira JP, Zannad F, Butler J, et al. Association of empagliflozin treatment with albuminuria levels in patients with heart failure. A secondary analysis of EMPEROR-Pooled. *JAMA Cardiol* 2022;7(11):1148-1159. doi:10.1001/jamacardio.2022.2924.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;387(12):1089-1098. doi:10.1056/NEJMoa2206286.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383(15):1413-1424. doi:10.1056/NEJMoa2022190.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;385(16):1451-1461. doi:10.1056/NEJMoa2107038.
- Keidai Y, Yoshiji S, Hasebe M, Minamino H, Murakami T, Tanaka D, et al. Stabilization of kidney function and reduction in heart failure events with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis and meta-regression analysis. *Diabetes Obes Metab* 2023 May 22. doi: 10.1111/dom.15122.

PREGUNTA 8: ¿Qué otras acciones sobre las vías celulares y mitocondriales contribuyen a la protección tisular de los iSGLT-2? Datos experimentales e información clínica en distintos órganos

Walter Manucha (SAC), León Ferder (SAN), Alicia Jawerbaum (SAD), Marcelo Choi (SAHA)

Sumado a las acciones clásicas de los iSGLT-2 cada vez más estudios demuestran que los iSGLT-2 producen variados efectos en diferentes tipos celulares y órganos mediante la activación de distintas vías de señalización, que contribuyen a sus efectos benéficos.

Como ya observamos a nivel renal y vascular, se conoce que también sobre el corazón los iSGLT-2 modulan las concentraciones citosólicas de Na⁺ y Ca²⁺ al inhibir el NHE y promover un estado similar al ayuno con una mayor producción de cetonas, un sustrato adecuado para la IC y que induce la producción de la SIRT 1^{1,2}. Tanto SIRT 1 como la activación de AMPK inducida por los iSGLT-2 activan a PGC1α, generando un eje clave en la modulación de la oxidación de ácidos grasos, la utilización de cetonas y la función mitocondrial, resultando en la reducción del estrés oxidativo, inflamación y fibrosis^{1,3}. A nivel mitocondrial, los iSGLT-2 inhiben mecanismos de fisión y estimulan a la SIRT 3, lo que modula las comunicaciones entre beclina 1 (autofagia) y toll like receptor 9 (TLR9) (inmunidad innata). Como resultado, se mejora la tasa de respiración mitocondrial al reducir el estrés oxidativo, la apoptosis y la señalización del inflammasoma, lo que en su conjunto protege contra la lesión cardíaca^{3,4}. También se ha demostrado, a nivel experimental, que luego de un infarto de miocardio, dapagliflozina se asoció a un aumento de los niveles de la citocina antiinflamatoria interleucina 10 (IL10) y fue capaz de reducir la síntesis de colágeno al estimular los macrófagos antiinflamatorios (M2) vía STAT3, lo que consecuentemente inhibe la diferenciación de miofibroblastos⁵. La reducción del estrés oxidativo provocada por los iSGLT-2 se ejerce a través de varios mecanismos que incluyen no solo la mejora en la homeostasis

de la glucosa, sino también por reducción en la expresión de NADP(H) oxidasa, la generación de productos avanzados de glicación (AGE) y supresión del eje AGE/RAGE (*advanced glycation products/advanced glycation product receptors*, productos de glicación avanzados/receptores de productos de glicación avanzados)⁶. En este sentido, se ha demostrado que empagliflozina disminuye los marcadores del estrés oxidativo, tanto en aorta de ratones diabéticos como en las mitocondrias de las células endoteliales cardíacas⁷⁸.

A nivel vascular, los canales de potasio Kv cumplen un rol destacado en términos de reactividad. Al respecto, se ha demostrado que dapagliflozina promueve un efecto vasodilatador a través de la activación de dichos canales vía la PKG (proteína quinasa G), efecto que fue independiente de otros canales de K⁺, canales de Ca²⁺, Ca²⁺ intracelular y del endotelio⁹.

Por otro lado, en tejido adiposo, los iSGLT-2 ejercen múltiples acciones que promueven un fenotipo saludable con una reducción de la secreción de adipocinas inflamatorias, como leptina, y mayor secreción de adiponectina¹⁰. Tanto la adiponectina como la inducción de polarización de macrófagos hacia el fenotipo M2, conducen al pardeamiento de adipocitos y a una mayor actividad de BAT (*brown fatty tissue*, tejido graso marrón), lo cual promueve una mayor utilización de sustratos lipídicos en un contexto en el que se atenúan los efectos inflamatorios y lipotóxicos^{10,11}. También en tejido adiposo los iSGLT-2 activan la vía AMPK/SIRT 1/PGC1 α en vinculación a cambios en la morfología y la función mitocondrial¹². Adicionalmente, los iSGLT-2 tienen acciones sobre el tejido adiposo epicárdico reduciendo su masa y, por ende, también el proceso inflamatorio miocárdico¹.

Por otro lado, los efectos sobre el sistema nervioso simpático resultan controversiales. Algunos autores han descrito un efecto inhibitorio de los iSGLT-2 sobre el sistema simpático, mientras que otros encontraron que los iSGLT-2 incrementan la actividad simpática central conduciendo a efectos pleiotrópicos vinculados a la lipólisis en adipocitos y reducción de la insulinoresistencia^{13,14}.

En el hígado, los iSGLT-2 incrementan la síntesis de FGF21, lo que incrementa la oxidación lipídica y previene la activación del inflammasoma NLRP3 y consecuente piroptosis, lo cual se vincula al aumento de la insulinosensibilidad y pardeamiento de los adipocitos^{11,15}.

A nivel pancreático, los iSGLT-2 protegen del daño al inhibir la activación del inflammasoma NLRP3, resultando controversial su efecto directo sobre las células α pancreáticas por conducir a

una mayor secreción de glucagón y consecuente incremento de la gluconeogénesis hepática^{16,17}.

Ya vimos cómo en el riñón, los iSGLT-2 ejercen efectos celulares y mitocondriales que contribuirían a la mejora de su función. A través de la activación del eje SIRT 1/AMPK/PGC1 α contribuyen a reducir la fibrosis glomerular, hipoxia, estrés oxidativo e inflamación en este órgano^{18,19}. Cobra relevancia a este nivel, la acción inhibitoria de mTORC1, que podría ser secundaria a los mayores niveles de cuerpos cetónicos, y que se asocia tanto a la función de autofagia vinculada a la reducción del estrés del retículo endoplásmico y oxidativo, como a la prevención de la injuria de células endoteliales y podocitos¹⁸. Asimismo, los iSGLT-2 contribuyen a reducir la fibrosis renal a través de la regulación de factores profibróticos como factor de crecimiento fibroblástico- β (TGF β), y mediante mecanismos vinculados a la regulación de procesos de autofagia y activación de la vía PPAR α y consecuente oxidación de ácidos grasos^{20,21}. Otro efecto beneficioso a nivel tubular es la pérdida de ácido úrico, posiblemente atribuido a la alteración de la actividad de su transporte inducida por la glucosuria²².

Los efectos pleiotrópicos de los iSGLT-2 sobre las distintas vías de señalización celular y mitocondriales en diferentes órganos y tejidos se evidencian en estudios de metabolómica, y estos podrían acompañarse de cambios epigenéticos que requieren aún mayor evidencia^{23,24}.

Conceptualmente se destaca que, sumado a los efectos protectores descritos en otras preguntas, los iSGLT-2 actuarían en distintos órganos blancos previniendo su injuria a través de la mejora en el balance entre el consumo de oxígeno y la energía producida. Los efectos a nivel mitocondrial, el menor estrés oxidativo, así como la protección celular resultan determinantes claves de esta estrategia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Packer M. Differential pathophysiological mechanisms in heart failure with a reduced or preserved ejection fraction in diabetes. *JACC Heart Failure* 2021;9:535-49.
2. Horton JL, Davidson MT, Kurishima C, Vega RB, Powers JC, Matsuura TR, et al. The failing heart utilizes 3-hydroxybutyrate as a metabolic stress defense. *JCI insight* 2019;4.
3. Zou R, Shi W, Qiu J, Zhou N, Du N, Zhou H, et al. Empagliflozin attenuates cardiac microvascular ischemia/reperfusion injury through improving mitochondrial homeostasis. *Cardiovasc Diabetol* 2022;21:106.
4. Wang CY, Chen CC, Lin MH, Su HT, Ho MY, Yeh JK, et al. TLR9 binding to beclin 1 and mitochondrial SIRT3 by a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor protects the heart from doxorubicin toxicity. *Biology* 2020;9.

5. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med* 2017;104:298-310.
6. Yarbeygi H, Butler AE, Atkin SL, Katsiki N, Sahebkar A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and inflammation in chronic kidney disease. Possible molecular pathways. *J Cell Physiol* 2018;234:223-30.
7. Oelze M, Kroller-Schon S, Welschof P, Jansen T, Hausding M, Mikhed Y, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin improves diabetes-induced vascular dysfunction in the streptozotocin diabetes rat model by interfering with oxidative stress and glucotoxicity. *PLoS One* 2014;9:e112394.
8. Zhou H, Wang S, Zhu P, Hu S, Chen Y, Ren J. Empagliflozin rescues diabetic myocardial microvascular injury via AMPK-mediated inhibition of mitochondrial fission. *Redox biology* 2018;15:335-46.
9. Li H, Shin SE, Seo MS, An JR, Choi IW, Jung WK, et al. The anti-diabetic drug dapagliflozin induces vasodilation via activation of PKG and Kv channels. *Life Sci* 2018;197:46-55.
10. Packer M. Mitigation of the adverse consequences of nutrient excess on the kidney: a unified hypothesis to explain the renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Am J Nephrol* 2020;51:289-93.
11. Xu L, Nagata N, Nagashimada M, Zhuge F, Ni Y, Chen G, et al. SGLT2 inhibition by empagliflozin promotes fat utilization and browning and attenuates inflammation and insulin resistance by polarizing M2 macrophages in diet-induced obese mice. *EBioMedicine* 2017;20:137-49.
12. Yang X, Liu Q, Li Y, Tang Q, Wu T, Chen L, et al. The diabetes medication canagliflozin promotes mitochondrial remodelling of adipocyte via the AMPK-Sirt1-Pgc-1alpha signalling pathway. *Adipocyte* 2020;9:484-94.
13. Dong M, Chen H, Wen S, Yuan Y, Yang L, Li Y, et al. The neuronal and non-neuronal pathways of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor on body weight-loss and insulin resistance. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2023;16:425-35.
14. Raza S, Osasan S, Sethia S, Batool T, Bambhroliya Z, Sandrugu J, et al. A systematic review of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and sympathetic Nervous system inhibition. An underrated mechanism of cardiorenal protection. *Cureus* 2022;14:e26313.
15. Huang S, Wu B, He Y, Qiu R, Yang T, Wang S, et al. Canagliflozin ameliorates the development of NAFLD by preventing NLRP3-mediated pyroptosis through FGF21-ERK1/2 pathway. *Hepatology Commun* 2023;7:e0045.
16. Saponaro C, Pattou F, Bonner C. SGLT2 inhibition and glucagon secretion in humans. *Diabetes Metab* 2018;44:383-5.
17. Liu P, Zhang Z, Wang J, Zhang X, Yu X, Li Y. Empagliflozin protects diabetic pancreatic tissue from damage by inhibiting the activation of the NLRP3/caspase-1/GSDMD pathway in pancreatic beta cells: in vitro and in vivo studies. *Bioengineered* 2021;12:9356-66.
18. Gao YM, Feng ST, Wen Y, Tang TT, Wang B, Liu BC. Cardiorenal protection of SGLT2 inhibitors-perspectives from metabolic reprogramming. *EBioMedicine* 2022;83:104215.
19. Inoue MK, Matsunaga Y, Nakatsu Y, Yamamotoya T, Ueda K, Kushiya A, et al. Possible involvement of normalized Pin1 expression level and AMPK activation in the molecular mechanisms underlying renal protective effects of SGLT2 inhibitors in mice. *Diabetol Metabolic Syndr* 2019;11:57.
20. Yang Y, Li Q, Ling Y, Leng L, Ma Y, Xue L, et al. m6A eraser FTO modulates autophagy by targeting SQSTM1/P62 in the prevention of canagliflozin against renal fibrosis. *Front Immunol* 2022;13:1094556.
21. Pirklbauer M, Schupart R, Fuchs L, Staudinger P, Corazza U, Sallaberger S, et al. Unraveling reno-protective effects of SGLT2 inhibition in human proximal tubular cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019;316:F449-F62.
22. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, Yamaguchi J, Nakanishi T, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm & Drug Disposition* 2014;35:391-404.
23. Martínez-Moreno JM, Fontecha-Barriuso M, Martín-Sánchez D, Guerrero-Mauvecin J, Goma-Garces E, Fernández-Fernández B, et al. Epigenetic modifiers as potential therapeutic targets in diabetic kidney disease. *Int J Mol Sci* 2020;21.
24. Kogot-Levin A, Riahi Y, Abramovich I, Mosenzon O, Agranovich B, Kadosh L, et al. Mapping the metabolic reprogramming induced by sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *JCI insight* 2023 Apr 10;8(7):e164296.

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

Martín Salazar (SAHA), Enrique Dorado (SAN), Guillermo D Marziani (SAD), Emiliano Salmeri (SAC)

Los resultados de los estudios renales DAPA-CKD¹ y EMPA-KIDNEY², que incluyeron como objetivos primarios en pacientes con y sin DM, demostraron beneficios en los grupos tratados. Sin embargo, como se comentó previamente, excluyeron pacientes que tal vez también podrían beneficiarse: DM1, poliquistosis renal, aquellos que recibieron tratamiento inmunosupresor tres meses antes del enrolamiento; en el estudio DAPA-CKD, también pacientes con nefritis lúpica y vasculitis asociadas a ANCA.

La cetoacidosis euglucémica es una complicación potencialmente grave asociada a estas drogas, de baja incidencia y limitada principalmente a los pacientes con DM1 y DM2 con comorbilidades con insulinopenia absoluta o relativa. Los ensayos DEPICT³ y EASE⁴ reportaron una incidencia de aproximadamente un 4% en el grupo tratado probablemente dosis-dependiente versus 2-3% en el grupo control.

Las infecciones genitales representan el efecto adverso más frecuente⁵. A pesar de la significación estadística, habitualmente son leves y no contraindican el reinicio del fármaco, pero en poblaciones específicas (pacientes con tratamiento inmunosupresor, con vía urinaria obstruida o con sondas, entre otros) se debe evaluar el riesgo/beneficio por la probabilidad de ocurrencia de infecciones severas (fascitis necrotizante del periné)⁶.

Se pueden utilizar con cuidado extremo en pacientes con riesgo de amputaciones (neuropatía severa, artropatía y enfermedad vascular periférica), debiendo monitorear la aparición de lesiones ulceradas en los miembros inferiores⁷.

El nivel de TFGe con el cual se acepta que se puede iniciar los iSGLT-2 es de >25 ml/min/1,73 m² 8 o >20 ml/min/1,73 m² 9, pudiendo continuar su uso por debajo de estos valores. Esto constituye parte de las recomendaciones actuales. El estudio EMPA-KIDNEY evaluó durante el seguimiento más de 200

pacientes con FGe <20 ml/min/1,73 m² y demostró evidencia indirecta que sugiere el uso de estas drogas en casos seleccionados. El estudio RENAL LIFECYCLE (NCT05374291)¹⁰ permitirá explorar los beneficios renal y cardiovascular en pacientes con FGe <25 ml/min/1.73 m², en incidentes en diálisis (>3 meses) y en trasplantados renales con FGe ≤45 ml/min/173 m² (> 6 meses del trasplante).

Las Guías Europeas (2021)¹¹ y las Americanas (2022)¹² recomiendan el uso de iSGLT-2 en pacientes con IC. Un punto para definir es el lugar de estas drogas luego de un infarto agudo de miocardio. Actualmente ensayos clínicos con empagliflozina (NCT04509674)¹⁰ y con dapagliflozina (NCT04564742)¹⁰ están en curso con la intención de dilucidar este punto.

En relación a las barreras para su uso, en nuestro medio radican esencialmente en la dificultad de cobertura por parte de los financiadores públicos y privados. La argumentación del alto costo directo y el hecho de carecer de estudios nacionales de costo/efectividad hacen que los financiadores sean renuentes a cubrir su uso. En algunos estudios internacionales demostraron ser costo/efectivos al disminuir internaciones, eventos y también el uso de otros insumos médicos. La finalización de la patente de dapagliflozina permitirá en nuestro país el uso de genéricos; esto podrá facilitar que la utilización de estas drogas sea acorde a lo que las evidencias actuales y las distintas guías de diversas sociedades científicas nacionales e internacionales recomiendan.

BIBLIOGRAFÍA

1. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
2. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, Ng SYA, Sammons E, Zhu D, Hill M, Stevens W, Wallendszus K, Brenner S, Cheung AK, Liu ZH, Li J, Hooi LS, Liu W, Kadowaki T, Nangaku M, Levin A, Cherney D, Maggioni AP, Pontremoli R, Deo R, Goto S, Rossello X, Tuttle KR, Steubl D, Petrini M, Massey D, Eilbracht J, Brueckmann M, Landray MJ, Baigent C, Haynes R. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023 Jan 12;388(2):117-127.
3. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, Hansen L, Tschöpe D, Thorén F, Xu J, Langkilde AM; DEPICT-1 Investigators. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes. The DEPICT-1 52-week study. *Diabetes Care* 2018 Dec;41(12):2552-2559.
4. Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, et al. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: the EASE trials. *Diabetes Care* 2018;41 2560-69.
5. Lai SW, Cheng KC, Lin CL, Tsai PY, Sung FC. Risk of genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors versus other glucose-lowering agents: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Ther* 2021; 12(5):1301-1315.
6. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, Kortepeter C, Chong WH. Fournier gangrene associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. A review of spontaneous postmarketing cases. *Ann Intern Med* 2019 Jun 4;170(11):764-769.
7. Chang HY, Singh S, Mansour O, Baksh S, Alexander GC. Association between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and lower extremity amputation among patients with type 2 diabetes. *JAMA Intern Med* 2018 Sep 1;178(9):1190-1198.
8. Chertow GM, Vart P, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin in stage 4 chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:2352-61.
9. UK Kidney Association. UK Kidney Association clinical practice guideline: sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibition in adults with kidney disease. Oct 18, 2021. Disponible en: <https://ukkidney.org/health-professionals/guidelines/guidelines-commentaries> (accessed Sept 1, 2022).
10. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05374291>.
11. McDonagh TA, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42(36):3599-3726.
12. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022;145(18):e895-e1032.

PREGUNTA 10: ¿Qué lugar le asignan las guías de diabetes, cardiovasculares y nefrológicas a los iSGLT-2?

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

El enfoque del tratamiento de las personas con DM2 debe modificarse e implementarse en la práctica clínica, planteando una estrategia no centrada en la glucemia sino en las comorbilidades, con el objetivo de reducir el riesgo cardiorenal. En nuestro país, las últimas recomendaciones proponen un abordaje del tratamiento partiendo de la estratificación del riesgo CV del paciente con DM2, recomendando el uso de drogas con beneficio CV y renal demostrado¹. Este mismo enfoque se observa en las últimas guías de práctica clínica y recomendaciones mundiales más importantes, a partir de la evidencia publicada. Tanto la guía del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del Reino Unido, como el consenso conjunto de la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) y la *American Diabetes Association* (ADA) publicaron actualizaciones importantes en 2022^{2,3}. En ambos casos coinciden en que la metformina sigue siendo la opción farmacológica de primera línea para la mayoría de las personas con DM2 pero, para aquellas que presentan un alto riesgo CV, enfermedad CV aterosclerótica establecida, IC crónica o ERC, la indicación de los iSGLT-2 pueden considerarse independientemente del uso de metformina y del control glucémico con el objetivo de reducir el riesgo cardiorenal.

Las guías KDIGO para DM2 y ERC acuerdan en el

tamizaje del riesgo CV para guiar la decisión terapéutica, con un algoritmo supeditado a fármacos renoprotectores independientemente del control metabólico, que prioriza el uso de metformina sumada a iSGLT-2 considerando el FG. La recomendación para la metformina sigue siendo un FG >30 ml/min/1,73 m², mientras que para los iSGLT-2 un FG >20 ml/min/1,73 m². Además, la guía sugiere no retirar el iSGLT-2 ya instituido como tratamiento, aunque descienda el FG hasta el ingreso a diálisis para mantener sus efectos cardiorrenoprotectores⁴. Los datos aún son insuficientes para hacer una recomendación sobre el uso de iSGLT-2 para personas con DM1 y ERC, y en pacientes en tratamiento sustitutivo (diálisis o trasplante).

En las Guías orientadas al tratamiento de patologías cardiovasculares, las recomendaciones respecto del uso de iSGLT-2 se dirigen hacia dos escenarios posibles:

- **Prevención CV en pacientes con DM2.** Se indican con el objetivo de reducir el riesgo CV^{1,5,6}. Las guías de la *European Society of Hypertension* (ESH) y la *European Society of Cardiology* (ESC) mencionan el impacto positivo de este grupo en la PA y su posible contribución al control de la misma en pacientes con hipertensión arterial⁷.

- **Tratamiento de los pacientes con IC.** Se recomienda su uso para⁸:

- Prevenir internaciones en pacientes con riesgo de desarrollar IC (DM2 con muy alto riesgo CV).

- Reducir internaciones y mejorar la calidad de vida en pacientes con IC con FEY reducida, donde conforman uno de los pilares del tratamiento farmacológico.

- Reducir internaciones en pacientes con IC con FEY levemente reducida o recuperada.

- Reducir internaciones y mortalidad CV en pacientes con IC y FEY preservada.

La indicación de iSGLT-2 en pacientes sin DM con ERC, a los efectos de reducir la progresión de la ERC, se actualizó recientemente en las guías NICE y las guías de práctica clínica de la *UK Kidney Association* (UKKA). Las guías NICE consideran a los iSGLT-2 como un complemento del tratamiento óptimo de la ERC, que incluye la dosis más alta tolerada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA), a menos que estén contraindicados, en pacientes con un FG de 25 a 75 ml/min/1,73 m² y una relación albúmina/creatinina urinaria (RAC) ≥de 200 mg/g⁹. Las guías UKKA, actualizadas en mayo de 2023, recomiendan con un grado de evidencia 1-A el uso de iSGLT-2 en pacientes sin DM con ERC e IC sintomática estable (in-

dependientemente de la FEY), y una evidencia 1-B en quienes tengan una RAC urinaria ≥25 mg/mmol (~a ≥200 mg/g), excluyendo personas con poliquistosis renal o en terapia inmunológica para enfermedad renal. En individuos con DM, las mismas guías recomiendan con evidencia 1-A los iSGLT-2 en aquellos con: a) RAC ≥ 200 mg/g; b) IC (independientemente de la FEY) y en enfermedad coronaria. Reafirman que el tratamiento debe combinarse con IECA o ARA, siempre que el bloqueo del SRA se tolere¹⁰. Pueden continuarse hasta el ingreso a diálisis o trasplante renal¹¹. Se espera que estas y otras guías para pacientes con ERC se actualicen próximamente a la luz de los resultados de ensayos recientes con el uso de iSGLT-2 en esta población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Giorgi, MA, Litwak LE, Sanabria H, Lavalle-Cobo A, Musso C, Salmeri E, et al. Consenso de manejo del paciente con diabetes mellitus y patología cardiovascular. Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2020;88:1-58.
2. Type 2 diabetes in adults: management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 Jun 29. PMID: 32023018.
3. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022 Dec; 65(12):1925-1966. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2.
4. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, et al. Executive summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: an update based on rapidly emerging new evidence. *Kidney Int* 2022 Nov; 102(5):990-999.
5. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019 Sep 10; 74(10):1376-1414. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.009. Epub 2019 Mar 17. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2019 Sep 10; 74(10):1428-1429. Erratum in: *J Am Coll Cardiol* 2020 Feb 25; 75(7):840. PMID: 30894319; PMCID: PMC8344373.
6. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020 Jan 7; 41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486. Erratum in: *Eur Heart J* 2020 Dec 1;41(45):4317. PMID: 31497854.
7. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, et al. Task force members: 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2018 Dec; 36(12):2284-2309. doi: 10.1097/HJH.0000000000001961. Erratum in: *J Hypertens* 2019 Feb; 37(2):456. PMID: 30379783.
8. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022 May 3; 79(17):1757-1780. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.011. Epub 2022 Apr 1. PMID: 35379504.

9. Chronic kidney disease: assessment and management. NICE guideline [NG203]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203>.
10. UK Kidney Association. 2023 Update: summary of changes to recommendations. Disponible en: <https://guidelines.ukkidney.org/summary-of-recommendations/>.
11. UK Kidney Association. Clinical practice guideline: sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibition in adults with kidney disease. Disponible en: https://ukkidney.org/sites/re-nal.org/files/UKKA%20guideline_SGLT2in%20adults%20with%20kidney%20disease%20v1%2020.10.21.pdf.

CONCLUSIONES DE LA TOMA DE POSICIÓN

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

Estos efectos, que denominamos pleiotrópicos, en realidad se pueden entender mejor si consideramos

que dependen centralmente de la acción que estas drogas tienen a nivel celular y mitocondrial, protegiendo los diversos tejidos y órganos del estrés oxidativo y la inflamación. La Figura 2 sintetiza la complejidad de estos efectos para los médicos y dan soporte a la multiplicidad de los resultados clínicos beneficiosos.

Las gliflozinas son una realidad que parecen implicar un cambio de era en el tratamiento de las muchas enfermedades crónicas progresivas. Tomando en cuenta los datos preliminares experimentales, es posible que estas drogas puedan usarse no solo para el tratamiento, sino también para la prevención primaria de enfermedades muy frecuentes (metabólicas, cardíacas, vasculares, renales, neurocognitivas) y quizás puedan influir en la declinación celular que genera el envejecimiento.

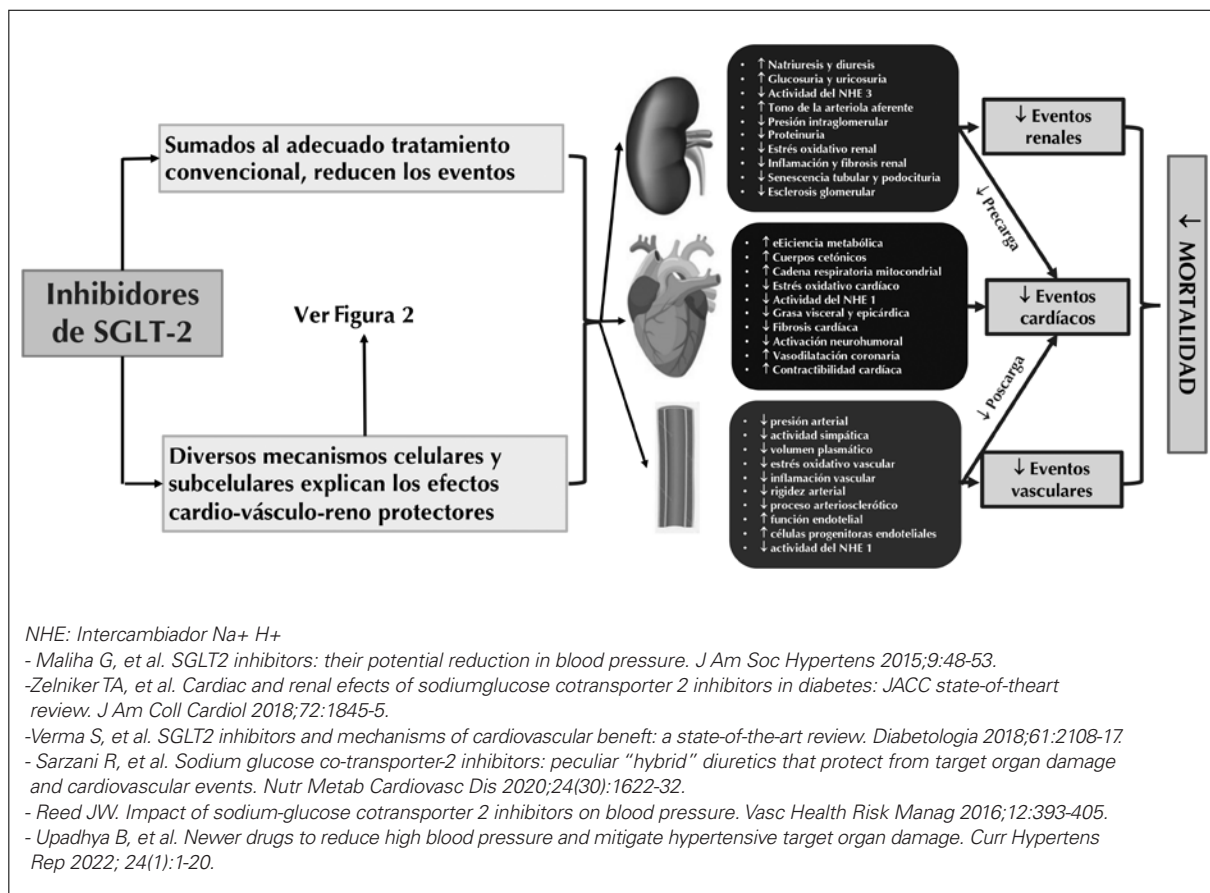


Figura 1: Efectos vasculares, cardíacos y renales de iSGLT-2 que contribuyen a reducir los riesgos.

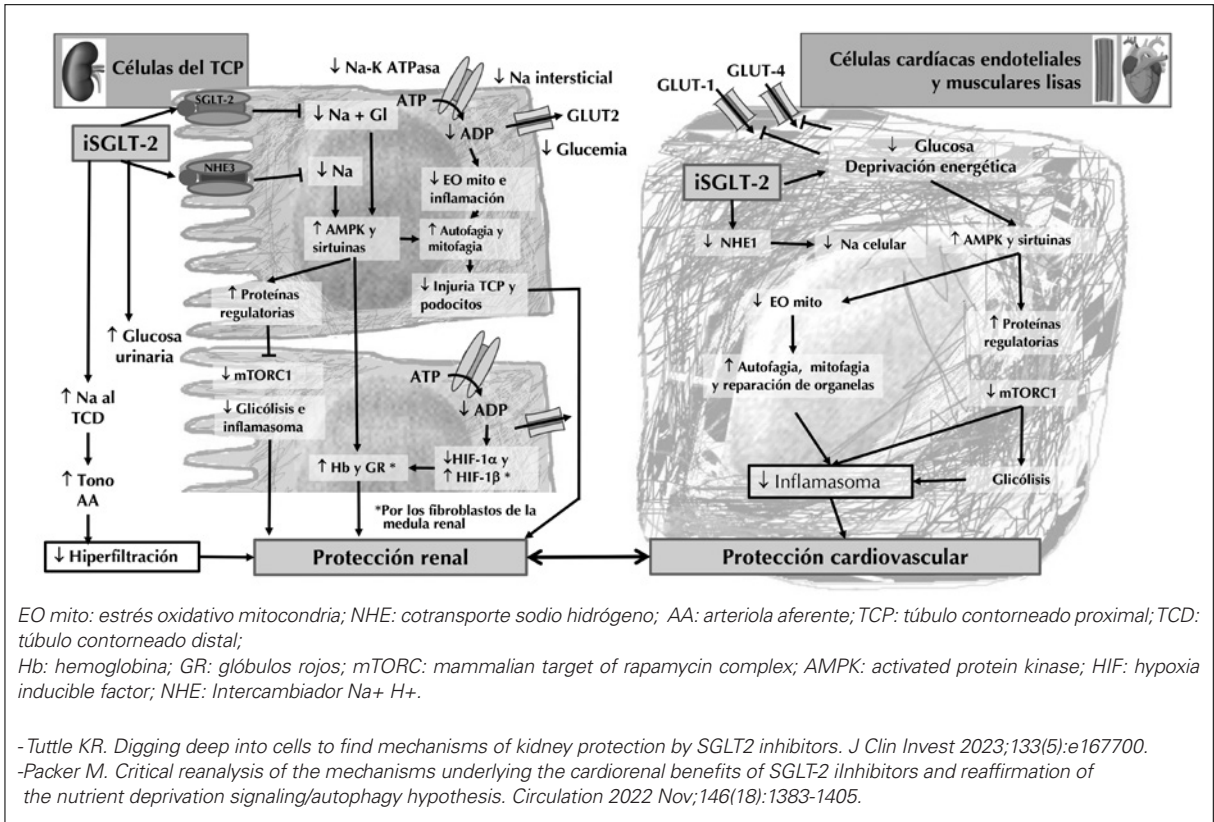


Figura 2: Principales mecanismos celulares y subcelulares de los iSGLT-2.

Revisores externos: Claudio Majul (SAC), Isaac Sinay (SAD), Marcos Marín (SAHA) y Carlos Bonanno (SAN).

Los coordinadores de esta Toma de Posición agradecen especialmente a cada uno de los revisores externos. Sus opiniones y expertas sugere-

ncias lograron mejorar el modo en que los contenidos se presentaron.

Aspiramos a que la Toma de Posición resulte comprensible y de utilidad para la práctica de una gran variedad de profesionales interesados en su lectura.