

INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA 2. ¿EXISTE UN CAMBIO DE PARADIGMA EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2? ROL DE ESTE GRUPO FARMACOLÓGICO EN LA ACTUALIDAD Y BENEFICIOS CARDIOVASCULARES ASOCIADOS

SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER TYPE 2 INHIBITORS. IS THERE A PARADIGM SHIFT IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES?

CANDELA DENISE OESTEREICHER¹

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es un trastorno metabólico crónico de alta prevalencia caracterizado por hiperglucemia con afectación del metabolismo lipídico y proteico. Se asocia a elevada morbimortalidad, por el aumento de riesgo de complicaciones micro- y macrovasculares. El cotransportador SGLT2 se localiza casi exclusivamente en el riñón y es responsable de la reabsorción de cerca del 90% de la glucosa filtrada por el glomérulo. Su inhibición mejora la resistencia a la insulina y disminuye los valores de hemoglobina glicosilada. Al aumentar la excreción renal de glucosa se favorece el balance energético negativo y condiciona un efecto reductor del peso. Su efecto hipoglucemiante es independiente de la insulina.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, inhibidores de la SGLT2.

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a highly prevalent chronic metabolic disorder characterized by hyperglycemia with impaired lipid and protein metabolism. It is associated with high morbidity and mortality, due to the increased risk of micro and macrovascular complications. The SGLT2 cotransporter is located almost exclusively in the kidney and is responsible for the reabsorption of about 90% of the glucose filtered by the glomerulus. Its inhibition improves insulin resistance and lowers glycosylated hemoglobin values. By increasing the renal excretion of glucose, the negative energy balance is favored and conditions a weight-reducing effect. Its hypoglycemic effect is independent from insulin.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, SGLT2 inhibitors.

REVISTA CONAREC 2021;36(160):93-105 | [HTTPS://DOI.ORG/10.32407/RCON/2021160/0093-0105](https://doi.org/10.32407/RCON/2021160/0093-0105)

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la realización de la presente monografía se procedió a la búsqueda de material bibliográfico en las siguientes fuentes de información: bases de datos bibliográficos (MEDLINE) mediante el motor de búsqueda PubMed, bases de medicina basada en la evidencia (Cochrane Library, Uptodate), revistas de la especialidad y en guías de práctica clínica (Sociedad Europea de Cardiología, *American College of Cardiology / American Heart Association*, *American Diabetes Association*).

Se utilizaron para la búsqueda los siguientes términos: "sodium glucose cotransporter inhibitors" y "Type 2 Diabetes" combinados con operadores booleanos (AND, OR) y los siguientes términos "cardiovascular

disease, "heart failure", "cardiovascular outcome", "cardiovascular benefit", "glucose lowering" y "safety".

Se incluyó bibliografía publicada desde 1993 hasta noviembre de 2019. Una vez obtenido el material bibliográfico, se procedió a la clasificación del mismo por relevancia, tema y fecha.

Se analizaron en primer término los trabajos de revisión, a partir de los cuales se obtuvo nueva bibliografía, y posteriormente los artículos de investigación primaria, de manera de realizar un análisis crítico del tema.

LA DIABETES TIPO 2 COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Actualmente la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es considerada una epidemia mundial: se estima que 415 millones de individuos tienen diabetes y que este número se incrementará a 642 millones para el año 2040⁹. La prevalencia de esta patología en la población adulta está en ascenso. Aumentó en 30 años del 4,7% al 8,5% (entre 1984 y 2014); de estos, el 90% son diabéticos tipo 2. La gravedad de la situación radica en que es la séptima causa de mortalidad, y aproximadamente la mitad de las muertes atribuibles a la diabetes ocurren antes de los 70 años¹⁰. La DMT2 es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) ateroesclerótica y accidente cerebrovascular (ACV)

1. Residente de Cardiología. Hospital Italiano de Buenos Aires

✉ **Correspondencia:** Candela Denise Oestereicher. Tel.:01161724794. candela.oester@gmail.com

La autora declara no tener conflictos de intereses.

Recibido: 01/09/2021 | Aceptado: 10/10/2021

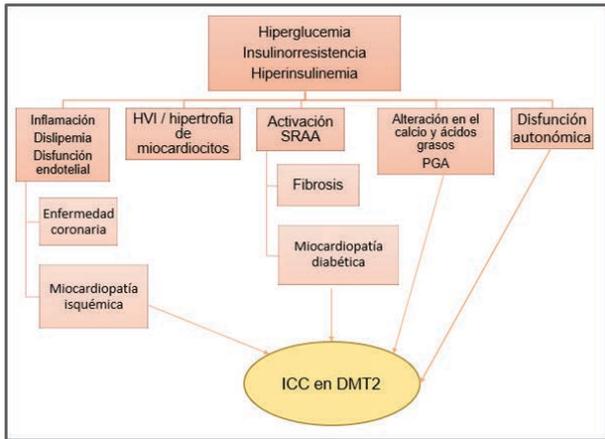


Figura 1. Fisiopatología de la ICC en la DMT2. Adaptado de Dunlay et al.²⁶. HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo. SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona. PGA: productos de glicosilación avanzada. ICC: insuficiencia cardíaca. DMT2: diabetes mellitus tipo 2.

isquémico. De hecho, los pacientes diabéticos suelen presentar múltiples comorbilidades, entre las cuales las cardiovasculares son la principal causa de mortalidad y discapacidad. Un metaanálisis publicado en 2018 que revisó 57 artículos con un total de 4,5 millones de pacientes con DMT2, mostró que un tercio de ellos padecían ECV: en particular, el 21,2% tenía enfermedad coronaria, el 10% IAM y el 7,6% ACV isquémico¹¹. En este trabajo se obtuvo una tasa de mortalidad promedio para los pacientes diabéticos tipo 2 del 9,9%, siendo el 50% de las muertes de origen cardiovascular. En otro metaanálisis realizado por la *Emerging Risk Factor Collaboration*, que incluyó 102 estudios prospectivos, se llegó a la conclusión de que la presencia de diabetes, de manera independiente a otros factores de riesgo cardiovascular, duplica el riesgo de aparición de eventos vasculares mayores y es causante del 10% de las muertes de causa cardiovascular².

Además de los puntos finales cardiovasculares clásicos antes mencionados, un estudio observacional prospectivo que incluyó 1,9 millones de pacientes mostró que en la población con DMT2 (1,8% de la población total) las manifestaciones cardiovasculares iniciales más frecuentemente reportadas fueron la enfermedad vascular periférica (16,2%), seguida de la ICC congestiva (14,1%)¹². Los autores de esta cohorte también concluyeron que para la población diabética joven de ambos sexos existe más riesgo de desarrollar ECV en comparación a la población no diabética. A su vez, se encontró que la asociación entre ECV y DMT2 fue más fuerte en pacientes menores de 60 años, con una mayor tendencia en mujeres.

Se podría inferir que el aumento a lo largo del tiempo en la prevalencia de DMT2 se acompañaría de un aumento en la carga de ECV. Sin embargo, con el advenimiento de nuevas estrategias terapéuticas para la diabetes y la concientización acerca de la importancia del abordaje de las comorbilidades cardiovasculares, en los países desarrollados con sistemas de salud integrados existe una tendencia a la disminución de la prevalencia de patología cardiovascular¹³. Esto se vio reflejado en un estudio de corte transversal que comparó a la población diabética de la Cleveland Clinic en 2008 con la de 2013, y encontró una menor prevalencia de ECV (26,9% vs. 22,3%; $p < 0,0001$) y cerebrovascular (9,7% vs. 8,1%; $p < 0,0001$). Probablemente este resultado difiera en países con menos recursos y dificultades en el acceso a la salud.

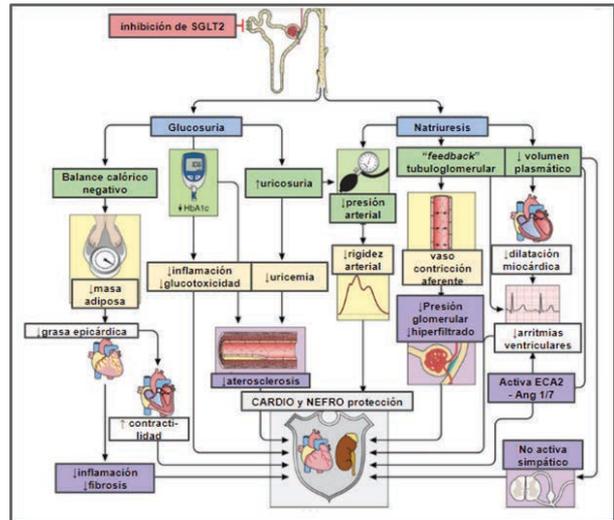


Figura 2. Mecanismo de acción y efectos cardiorrenales de los iSGLT2. Adaptado de Heerspink et al.⁴⁶. SGLT2: cotransportador de sodio-glucosa 2. HbA1c: hemoglobina glicosilada.

Particularmente en nuestro país, si bien la ECV continúa siendo la principal causa de mortalidad en adultos, la tasa de mortalidad coronaria ajustada está en descenso. El estudio comparó la contribución de los distintos factores de riesgo y los tratamientos en el descenso de la mortalidad por enfermedad coronaria, que fue de un 29,8%, entre 1995 y 2010. Se encontró que la mejoría en los factores de riesgo como tabaquismo, hipertensión arterial y dislipemia contribuyó en un 33%, a pesar de un aumento en el sedentarismo, la obesidad y la diabetes, que representó un exceso de muertes y contrarrestó en cierto grado el efecto beneficioso¹⁴.

LA DIABETES TIPO 2 Y LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) es una de las complicaciones más frecuentes y graves de la diabetes. En una revisión sistemática de estudios observacionales sobre pacientes con DMT2, se calculó una prevalencia de ICC del 14,9%¹¹. Si bien suele centrarse la atención en las complicaciones aterotrombóticas, la incidencia de ICC supera la tasa de eventos isquémicos en pacientes diabéticos y es la segunda causa de mortalidad en esta población¹⁵⁻¹⁷. El riesgo relativo de desarrollar ICC es dos veces mayor para los hombres y cinco veces más elevado para las mujeres con DMT2 en comparación con la población no diabética^{18,19}. Algunos factores que se vieron asociados de manera independiente a la aparición de esta complicación fueron la edad avanzada, el uso de insulina, el tiempo de evolución de la DMT2, el mal control glucémico, la presencia de enfermedad coronaria y la creatinina elevada²⁰.

Así como los pacientes diabéticos tienen mayor riesgo de desarrollar ICC, dentro del grupo de pacientes con ICC, se estima que aproximadamente un 30-40% son DMT2, y este subgrupo presenta peor pronóstico y mayor mortalidad que aquellos pacientes normoglucémicos^{21,22}. El riesgo de mayor mortalidad se da independientemente de la función ventricular y del origen isquémico o no de la miocardiopatía. A su vez, estos pacientes presentan más reinternaciones asociadas a la ICC y una estadía hospitalaria más prolongada. La ICC es un fac-

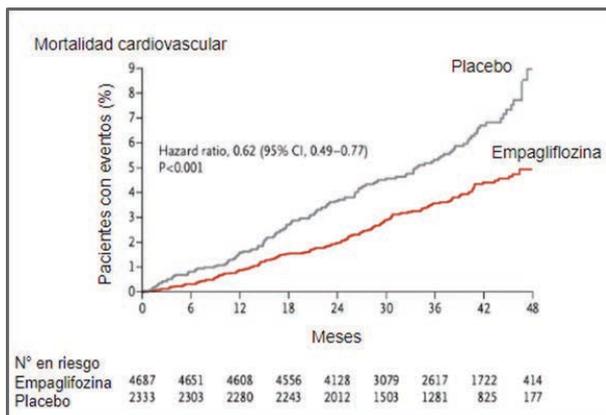


Figura 3. Incidencia acumulada de mortalidad por cualquier causa, comparando el conjunto de pacientes con empagliflozina contra placebo⁴.

tor de riesgo para el desarrollo de DMT2 y estados prediabéticos, y el riesgo se ve incrementado por la gravedad de la ICC y el uso de diuréticos de asa²³.

En cuanto a la fisiopatología, más allá de la miocardiopatía isquémica, el efecto negativo de la hipertensión arterial y la enfermedad renal crónica que pueden asociarse a la DMT2 y llevar a la disfunción ventricular, existe un daño miocárdico directo producido por la hiperglucemia sostenida. Incluso en pacientes con DMT2 de larga data y arterias coronarias sanas es posible encontrar alteraciones en la función ventricular. Si bien su existencia es discutida, se cree que la miocardiopatía diabética es causada por múltiples mecanismos. Por un lado, se describe una alteración en el metabolismo de la glucosa con una disminución en su transporte y en la oxidación de carbohidratos, y un aumento de la utilización de ácidos grasos libres como fuente energética. Además, se evidencia una disminución en el transporte de calcio en el sarcolema y alteraciones a nivel de las proteínas reguladoras de la contracción en las miofibrillas. Todo esto tiene como consecuencia la depresión de la contractilidad miocárdica¹⁸⁻²⁴. Por otro lado, se agregan a estos efectos la disfunción endotelial por daño microvascular asociado a la hiperglucemia, la fibrosis miocárdica por el aumento del depósito de colágeno, el estrés oxidativo, y la activación del sistema renina angiotensina aldosterona y el sistema nervioso simpático (Figura 1)^{25,26}.

Las alteraciones fisiopatológicas mencionadas tienen como efecto principal la disfunción ventricular diastólica. De hecho, el grado de alteración en el metabolismo de la glucemia y el tiempo de evolución de la misma se correlacionan con la severidad de la disfunción diastólica, con la incidencia de ICC y con la mortalidad en los pacientes con DMT2. Esta complicación es más frecuente en la población de edad avanzada, en las mujeres y en el grupo con hipertensión arterial¹⁷. Sin embargo, con el tiempo es posible que estos pacientes desarrollen hipertrofia ventricular aún en ausencia de hipertensión arterial^{17,27,28}. En contrapartida, los pacientes diabéticos que desarrollan deterioro sistólico de la función ventricular en general presentan enfermedad coronaria concomitante con compromiso difuso y afectación de múltiples vasos¹⁷.

En adición a los efectos producidos por la hiperglucemia, existe evidencia de que algunos fármacos antidiabéticos también aumentan el riesgo de desarrollar ICC, especialmente cuando se utilizan con el objetivo de obtener un control glucémico intensivo.

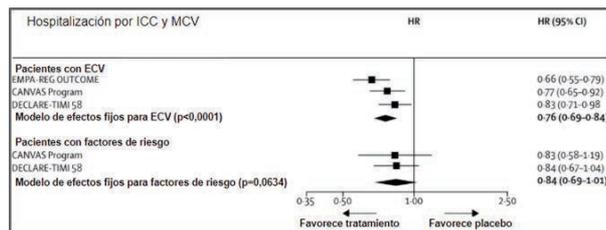


Figura 4. Metaanálisis de los ensayos clínicos de iSGLT2. Punto final de hospitalización y muerte cardiovascular estratificado según la presencia de ECV o factores de riesgo. Adaptado de Zelniker et al.⁵⁷.

Dada la relevancia clínica de la relación entre DMT2 e ICC, llama la atención que en la mayoría de los ensayos clínicos que evaluaron los tratamientos con hipoglucemiantes, la población con ICC está poco representada (algunos de ellos incluso excluyen a estos pacientes) y, salvo excepciones, no suelen incluir a la ICC como punto final primario. Asimismo, cuando lo hacen, solo analizan las reinternaciones u hospitalizaciones por ICC¹⁶⁻¹⁹.

ROL DEL CONTROL GLUCÉMICO EN EL DESCENSO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Desde hace tiempo que se cuestiona si el descenso de la glucemia como eje principal en el tratamiento de la DMT2 lleva a una menor morbimortalidad cardiovascular. La relación entre la intensidad del control glucémico y su efecto sobre las diferentes complicaciones de la diabetes fue analizada en múltiples trabajos. De hecho, es en base a la asociación entre la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y el aumento del riesgo de las complicaciones microvasculares que se establecieron los puntos de corte actuales para el diagnóstico de diabetes³⁰⁻³². En cuanto a las complicaciones macrovasculares, el rol del descenso de la glucemia como guía terapéutica no es tan claro. Inicialmente se realizaron estudios epidemiológicos que mostraron una asociación entre los valores elevados de HbA1c y el aumento del riesgo cardiovascular, incluyendo una mayor mortalidad por cardiopatía isquémica³³. El aumento del riesgo se vio incluso en rangos de glucemias elevadas pero por debajo del límite para el diagnóstico de diabetes, con un mayor efecto en pacientes jóvenes con inicio de la DMT2 a edades más tempranas¹⁹⁻³⁴. En un metaanálisis realizado a partir de estudios observacionales se calculó que con un aumento de un 1% en la HbA1c el riesgo de desarrollar ECV se incrementa en un 18%³⁵.

En 1998 se publicó el estudio randomizado abierto UKPDS 33, que evaluó, en 3.867 pacientes con diagnóstico reciente de DMT2 y vírgenes de tratamiento, el efecto del tratamiento intensivo con sulfonilureas o insulina en una rama, y el tratamiento convencional no farmacológico en la otra. El objetivo del tratamiento en el grupo intensivo era llegar a una glucemia en ayunas menor a 110 mg/dl, mientras que en el control se buscaba la mejor glucemia que se pudiera alcanzar únicamente con cambios en la alimentación. Con un seguimiento promedio de 10 años, se observó un descenso del 12% en el punto final combinado de complicaciones asociadas a la diabetes (p=0,029), alcanzando un mejor control glucémico en el grupo más intensivo en comparación al cuidado usual (HbA1c de 7,0% vs. 7,9%). Al desglosarlo, se evidenció que la mayor parte de esta reducción del riesgo era debido a los eventos microvasculares, principalmente retinopatía.

Tabla 1. Comparación de estudios que evaluaron el tratamiento intensivo de la DMT2 contra el tratamiento convencional.

	UKPDS 33 31	ACCORD 39	ADVANCE 40	VADT 41
n	3.867	10.251	11.140	1.791
Seguimiento (años, mediana)	10	3,5	5	5,6
Criterios de inclusión	DMT2 de reciente diagnóstico sin tratamiento previo	DMT2 con HbA1c \geq 7,5% + ECV, DOB, 2 o más FR, ASC	DMT2 con al menos 1 FR o DOB	DMT2 con HbA1c \geq 7,5%
Evolución de DMT2 (años, media)	0	10	8	11,5
Edad (media)	53	62	65	60
HbA1c basal (media)	7,1%	8,3%	7,5%	9,4%
Evento cardiovascular previo	2%	35%	32%	40%
Estrategias de intervención	Intensivo (glucemia en ayunas < 110 mg/dl) vs. no farmacológico	Intensivo (HbA1c < 6%) vs. convencional (7-7,9%)	Intensivo (HbA1c < 6,5%) vs. convencional (>6,5%)	Intensivo (reducción de HbA1c de 1,5%) vs. convencional
Tratamiento utilizado	Insulina y SU en rama intensiva (metformina en subgrupo con sobrepeso/obesidad)	Metformina, SU, TZD, insulina, incretina	Gliclazida + otras (metformina, insulina, acarbosa, TZD)	<ul style="list-style-type: none"> • IMC >27: metformina + rosiglitazona • IMC < 27: glimepirida + rosiglitazona (+ insulina si no controla)
Diferencia de HbA1c entre ramas (intensivo vs convencional)	7,0% vs. 7,9%	6,4% vs. 7,5%	6,5% vs. 7,3%	6,9% vs. 8,4%
Punto final macrovascular	<ul style="list-style-type: none"> • IAM (RR 0,84; IC 95% 0,71 a 1,0; p=0,052) • MTC (RR 0,94; IC 95% 0,8 a 1,1; p=0,44) 	Evento cardiovascular mayor (HR 0,9; IC 95% 0,78 a 1,04; p=0,16)	Evento cardiovascular mayor (HR 0,94; IC 95% 0,84 a 1,06; p=0,32)	Evento cardiovascular mayor (HR 0,88, IC 95% 0,81 a 1,42; p=0,14)
Eventos adversos en tratamiento intensivo	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglucemia • Aumento de peso (2,5 kg)* 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglucemia severa (3,1% vs. 1%) • Retención hídrica • Aumento de peso (3,1 kg)* 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglucemia (2,7% vs 1,5%) • Aumento peso (0,9 kg)* 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglucemia • Aumento de peso (4,1 kg)*

Adaptado de Turnbull et al.⁴⁴, Castagno et al.⁶⁴ y Boussageon et al.⁴⁶.

*Se expresa la diferencia de peso obtenido entre tratamiento intensivo y tratamiento convencional.

DMT2: diabetes mellitus tipo 2. ECV: enfermedad cardiovascular. DOB: daño de órgano blanco. FR: factores de riesgo. ASC: ateromatosis subclínica. HbA1c: hemoglobina glicosilada. SU: sulfonilureas. TZD: tiazolidinedionas. IMC: índice de masa corporal. IAM: infarto agudo de miocardio. MTC: mortalidad por todas las causas.

Asimismo, se observó una disminución del 16% en la incidencia de IAM en el borde de la significancia estadística (p=0,052), sin impacto sobre la mortalidad asociada a la DMT2 ni sobre la mortalidad por todas las causas. En contrapartida, el grupo intensivo tuvo una mayor incidencia de episodios de hipoglucemia y de aumento de peso³¹. Por lo tanto, en este estudio no se pudo confirmar la asociación entre el control glucémico estricto y la disminución de las complicaciones macrovasculares, planteando el interrogante de si esto no pudiera verse con un tiempo de seguimiento más prolongado.

De los 4.075 pacientes inicialmente reclutados para el UKPDS, se seleccionaron 1.704 que presentaban sobrepeso u obesidad, para evaluar el efecto del tratamiento con metformina en esta población. Con un descenso de 0,6% en la HbA1c con respecto al tratamiento convencional, a lo largo de una media de seguimiento de 10,7 años, se demostró que el grupo tratado con metformina tuvo una reducción del riesgo del 32% para el punto final combinado de complicaciones de la diabetes (p=0,002), del 36% para mortalidad por todas las causas (p=0,011) y del 39% para IAM (p=0,01). Estos pacientes tuvieron menos eventos de hipoglucemia y de aumento de peso en comparación con la población de pacientes con sobrepeso que recibió sulfonilureas o insulina³⁶.

Posteriormente, en 2008, se publicó el seguimiento preespecificado a 10 años del estudio UKPDS, en el que se analizaron 3.277 pacientes. En él se observó que a pesar de que se produjo una equiparación en los valores de HbA1c en ambos grupos (ya que se permitía ajustar el tratamiento libremente en ambas ramas), los pacientes que habían realizado tratamiento intensivo durante el ensayo clí-

nico randomizado continuaron teniendo durante el seguimiento menor riesgo de eventos asociados a la diabetes (9%, p=0,04), de IAM (15%, p=0,01), de muerte por cualquier causa (13%, p=0,007) y de complicaciones microvasculares (24%, p=0,001)³⁷. Pareciera que existe un beneficio sobre las complicaciones cardiovasculares que perdura en el tiempo al realizar un tratamiento intensivo en las etapas tempranas de la DMT2 (*legacy effect*)³⁸.

En contrapartida a estos resultados, en 2008 y 2009 surgieron tres estudios randomizados que analizaron el efecto del tratamiento intensivo de la DMT2 sobre los eventos cardiovasculares: los estudios ACCORD³⁹, ADVANCE⁴⁰ y VADT⁴¹. A diferencia del UKPDS, en estos tres ensayos clínicos se incluyeron pacientes con mayor tiempo de evolución de la enfermedad y más comorbilidades. Sin embargo, las estrategias utilizadas para el descenso de la HbA1c fueron diferentes en cada uno de los trabajos (Tabla 1).

El estudio multicéntrico *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) incluyó 10.251 pacientes con DMT2, con un promedio de 10 años de evolución de la enfermedad, y con una HbA1c basal media de 8,3%. De ellos, un 35% habían tenido previamente un evento cardiovascular, y el resto debía tener daño de órgano blanco, dos o más factores de riesgo o evidencia de ateromatosis subclínica. La rama de tratamiento intensivo llegó a una mediana de 6,4% de HbA1c (si bien el objetivo era llegar a un valor menor a 6%), mientras que en el tratamiento convencional tuvieron una mediana de 7,5%. Se utilizaron combinaciones de los distintos grupos farmacológicos existentes hasta el momento. Luego de una media de 3,5 años de seguimiento el estudio fue suspendido debido a que hubo mayor

Tabla 2. Comparación de los ensayos clínicos randomizados con puntos finales cardiovasculares de los iSGLT2.

	EMPA-REG OUTCOME 4	CANVAS 5	DECLARE-TIMI 58 6	DAPA-HF 8
n	7.020	10.142	17.160	4.744
Población	DMT2 (100%) + ECV (100%)	DMT2 (100%) + ECV (65,5%) o FR (34,5)	DMT2 (100%) + ECV (40,6%) o FR (59,4%)	ICC (100% FEy<40%) DMT2 (41,8%)
Seguimiento (años, mediana)	3,1	2,4	4,2	1,5
Ramas	•Empagliflozina 10 mg •Empagliflozina 25 mg •Placebo	•Canagliflozina 100 mg •Canagliflozina 300 mg •Placebo	•Dapagliflozina 10 mg •Placebo	•Dapagliflozina 10 mg •Placebo
Edad (media)	63	63	63	66
Tiempo de evolución de la DMT2 (años)	57% > 10	13,5	11,8	-
ICC basal	10%	14%	10%	100%
HbA1c basal	8,1%	8,2%	8,3%	-
VFG < 60 ml/min/1,73m ²	26%	20%	7,4%	40,7%
Punto final primario (HR, IC 95%)	MCV+IAM+ACV 0,86 (0,74-0,99) p=0,04	MCV+IAM+ACV 0,86 (0,75-0,97) p=0,02	MCV+IAM+ACV 0,93 (0,84 - 1,03) p=0,17 HICC+MCV 0,73 (0,61- 0,88) p=0,005	MCV+ICC aguda 0,74 (0,65- 0,85) p<0,001
Tasa de eventos en grupo control (eventos / 1000 pacientesaños)	43,9	31,5	24,2	156
Hospitalización por ICC (RRR)	35% p=0,002	33% p no calculada	27% p no calculada	30% p no calculada
Efecto sobre función renal	Menos eventos de IRA que placebo	Regresión de albuminuria, disminuye progresión de ERC	Disminuye progresión de ERC, menos eventos de IRA	Disminuye progresión de ERC
Diferencia en HbA1c	-0,42%	-0,58%	-0,42%	-0,24%
Descenso de peso / PAS	-2 kg / -2 mmHg	-1,6 kg / -3,9 mmHg	-1,8 kg / -2,7 mmHg	-0,87 kg / -1,27 mmHg
Eventos adversos significativos	• Infecciones genitales	• Amputaciones (71% digitales) • Infecciones genitales • Fracturas	• Cetoacidosis diabética • Infecciones genitales	-

DMT2: diabetes mellitus tipo 2. ECV: enfermedad cardiovascular. FR: factores de riesgo cardiovascular. ICC: insuficiencia cardíaca. HbA1c: Hemoglobina glicosilada. VFG: volumen de filtrado glomerular. MCV: mortalidad cardiovascular. IAM: infarto agudo de miocardio. ACV: accidente cerebrovascular. HICC: hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. IRA: insuficiencia renal aguda. ERC: enfermedad renal crónica. PAS: presión arterial sistólica. FEy: fracción de eyección.

mortalidad por todas las causas en el grupo de tratamiento intensivo (5% vs. 4%; *hazard ratio* [HR]=1,22; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1,01-1,46; p=0,04). No se encontró una diferencia significativa entre los grupos para el punto final primario que incluía IAM no fatal, ACV o muerte cardiovascular; sin embargo, el tratamiento intensivo llevó a una mayor incidencia de muerte por cualquier causa, hipoglucemia, retención hídrica y aumento de peso de más de 10 kg³⁹. El estudio *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation* (ADVANCE) comparó el efecto del tratamiento intensivo con un objetivo de HbA1c menor a 6,5%, contra el tratamiento convencional de la DMT2 en 11.140 pacientes. Similar al trabajo previamente mencionado, la población tenía un promedio de 8 años de evolución de la enfermedad, con una HbA1c basal de 7,5%, y al menos un factor de riesgo cardiovascular o daño de órgano blanco. El protocolo exigía que el grupo intensivo utilizara gliclazida de liberación prolongada, que podía combinarse con otros grupos farmacológicos (se utilizó principalmente metformina, otras sulfonilureas, insulina, y en menor medida tiazolidinedionas). Luego de un seguimiento a 5 años, no se hallaron diferencias en relación a eventos cardiovasculares ni en la tasa de muerte cardiovascular, a pesar de la diferencia en el valor de HbA1c en el seguimiento de 0,8% (6,5% para la rama de tratamiento intensivo y 7,3% para el grupo control). A su vez, se encontró un mayor número de episodios de hipoglucemia y hospitalizaciones con la estrategia intensiva⁴⁰. Los argumentos que surgen ante la discordancia entre los estudios epidemiológicos, que muestran el descenso de eventos cardiovasculares con la disminución de la HbA1c, y los resultados de este estudio, es

que el ADVANCE no tuvo el suficiente poder estadístico para demostrar una diferencia, que la tasa de eventos cardiovasculares fue menor a la esperada y que el seguimiento fue acotado.

Por último, en el estudio *Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes* (VADT) se randomizaron 1.791 pacientes que tuvieron un promedio de 11,5 años de evolución de DMT2, un valor basal de 9,4% de HbA1c y antecedente de ECV en un 40%, a recibir tratamiento intensivo o estándar. El objetivo fue llegar a una diferencia absoluta de 1,5% en la HbA1c entre los dos grupos. Para ello, todos los pacientes recibían inicialmente rosiglitazona en combinación con metformina o glimepirida, con la adición posterior de insulina si no se llegaba al objetivo terapéutico. Con una media de seguimiento de 5,6 años, se lograron valores de HbA1c de 8,4% para el grupo control y 6,9% en el grupo de tratamiento intensivo. Pero en concordancia con los dos estudios mencionados previamente, aquí tampoco hubo diferencias significativas en el punto final primario combinado de eventos cardiovasculares mayores. Asimismo, también se observó una mayor incidencia de hipoglucemias en la rama de tratamiento intensivo⁴¹.

En junio de 2019 se publicó el seguimiento observacional a 15 años del VADT. A diferencia de lo ocurrido en el seguimiento del estudio UKPDS, al concluir el trabajo no se observó una diferencia significativa entre los grupos analizados en la tasa de eventos cardiovasculares ni en la mortalidad por todas las causas, cuando se igualaron los niveles de HbA1c en un valor intermedio de 8%. Esto sugiere que para obtener un beneficio cardiovascular a largo plazo sería necesario mantener el descenso en la HbA1c en los pacientes con DMT2 de larga evolución y mal control metabólico previo, sin evidenciarse en

Tabla 3. Resumen de los resultados principales de los ensayos clínicos randomizados de los iSGLT2.

	MCV+IAM+ACV	MCV	IAM	ACV	HICC
Empagliflozina	↓ riesgo 14%	↓ riesgo 32%	Efecto neutro	Efecto neutro	↓ riesgo 35%
Canagliflozina	↓ riesgo 14%	Efecto neutro	Efecto neutro	Efecto neutro	↓ riesgo 33%
Dapagliflozina	Efecto neutro	Efecto neutro	Efecto neutro	Efecto neutro	↓ riesgo 27%

Adaptado de Seferovic et al.⁶⁰. MCV: mortalidad cardiovascular. IAM: infarto agudo de miocardio. ACV: accidente cerebrovascular. HICC: hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.

este grupo un *legacy effect*⁴². Se postuló que este resultado divergente respecto al seguimiento del UKPDS se podría explicar por las diferencias en las características de las poblaciones entre ambos estudios, ya que aquí los pacientes presentaban aterosclerosis y daño cardiovascular avanzado al inicio del seguimiento⁴³.

Pareciera que si bien la hiperglucemia prolongada demostró asociarse a una mayor tasa de eventos cardiovasculares, esto no se tradujo en beneficio clínico neto al aplicar estrategias para disminuir la glucemia específicamente. Es probable que en esta contradicción jueguen un rol las características de la población (tiempo de evolución de la diabetes, daño de órgano blanco preexistente, control glucémico previo), las características de la estrategia terapéutica utilizada (fármacos elegidos y sus efectos adversos e interacciones, velocidad de disminución de la HbA1c, valor objetivo de HbA1c) y el tiempo de seguimiento de estos pacientes⁴⁴⁻⁴⁶.

INHIBIDORES DE SGLT2, MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTOS CARDIOVASCULARES

En el último tiempo, el número de fármacos antidiabéticos se ha incrementado considerablemente. En consecuencia, el tratamiento de la DMT2 se ha vuelto más complejo. Asimismo, dado que no necesariamente el control glucémico más estricto implica un beneficio cardiovascular adicional (inclusive podría generar un perjuicio), actualmente se encuentra cuestionada la perspectiva “glucocéntrica”, y se propone tener una mirada más amplia focalizada en el “riesgo global” del paciente.

En este escenario, surge el grupo de fármacos denominado iSGLT2, con tres drogas aprobadas globalmente y comercializadas en la actualidad: canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina.

El mecanismo de acción de los iSGLT2 consiste en inhibir de manera selectiva a la proteína cotransportadora de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2) que se encuentra en los segmentos S1 y S2 del túbulo contorneado proximal renal. En el adulto sano, se filtran entre 160 a 180 g diarios de glucosa, los cuales se reabsorben prácticamente por completo mediante este mecanismo de cotransporte activo⁴⁷. En los individuos con DMT2, la expresión y la actividad del SGLT2 están aumentadas, como mecanismo adaptativo al estado de hiperglucemia crónica. Si bien esto intenta reducir la glucosuria, perpetúa el incremento en la concentración plasmática de glucosa³. A raíz del bloqueo de esta proteína, se produce una mayor excreción urinaria de glucosa y sodio.

EFECTO HIPOGLUCEMIANTE

Los ensayos clínicos controlados contra placebo demostraron que, mediante la inducción de la glucosuria, estos fármacos logran un descenso de la HbA1c de aproximadamente 0,7%. Esto conlleva menor glucotoxicidad a largo plazo en los pacientes con DMT2, y una disminu-

nución en el estado inflamatorio, logrando aumentar la insulinosensibilidad a nivel tisular. Por otro lado, cuando los niveles de glucemia no son elevados, la eficiencia de los iSGLT2 para eliminar glucosa por vía urinaria disminuye, lo cual aporta un perfil de seguridad importante mediante la reducción del riesgo de hipoglucemias⁴⁸.

Otro efecto beneficioso asociado a la excreción aumentada de glucosa es la pérdida de peso (aproximadamente 2 a 3 kg)^{48,49}. Inicialmente esto se explica por el efecto diurético osmótico, pero a largo plazo se perpetúa debido a la constante pérdida calórica por orina. Asimismo se produce un descenso de la masa adiposa, a predominio de una reducción principalmente en la grasa de origen visceral³. De este modo, el descenso ponderal y de la adiposidad visceral contribuye a disminuir el riesgo cardiovascular y la presión arterial, a raíz de una disminución en la rigidez arterial y, en consecuencia, una reducción en la poscarga ventricular.

EFECTO NATRIURÉTICO

La inhibición en la reabsorción de sodio a nivel del túbulo proximal renal genera un efecto natriurético y diurético osmótico, que lleva a una contracción del volumen extracelular. Sin embargo, a diferencia de los diuréticos de asa y las tiazidas, los iSGLT2 no generan una activación simpática refleja, por lo cual reducen la presión arterial sin aumentar la frecuencia cardíaca. Se postula que esta diferencia podría deberse a un efecto diferente sobre el volumen extracelular: mientras que los otros diuréticos generan una depleción del volumen intravascular, los iSGLT2 reducirían principalmente el volumen intersticial. En síntesis, el efecto diurético produce una disminución en la precarga, con hemoconcentración asociada⁵⁰.

A nivel de la nefrona, al bloquear la reabsorción proximal de sodio, los iSGLT2 aumentan la llegada de este ion a la mácula densa. Esto genera vasoconstricción de la arteriola aferente a través del mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular. Como consecuencia, disminuye la presión intraglomerular y la hiperfiltración, la cual suele estar presente en pacientes con DMT2. En la fase aguda, al administrar un iSGLT2, la tasa de filtración glomerular desciende aproximadamente 5 ml/min/1,73 m²; sin embargo, luego se estabiliza el filtrado y, con el tiempo, se reduce la albuminuria con un efecto protector renal⁴⁸. Dado que la insuficiencia renal es un factor de riesgo para el desarrollo de la ICC y para la ECV aterosclerótica, la disminución de la albuminuria como marcador de progresión de la nefropatía diabética también tiene implicancias cardiovasculares (**Figura 2**).

EFECTOS CARDIOVASCULARES INDEPENDIENTES DEL DESCENSO DE LA GLUCEMIA

El efecto hipoglucemiante de los iSGLT2 es dependiente de la filtración glomerular, y disminuye a medida que se reduce el *clearance* de creatinina. Por el contrario, el efecto sobre los puntos finales car-

diovasculares pareciera no estar influenciado por la función renal, y, de hecho, el beneficio en la reducción de casos de ICC podría ser incluso mayor en pacientes con una tasa de filtrado menor a 60 ml/min/1.73 m²⁴⁹⁻⁵¹. Por lo tanto, toma fuerza la hipótesis de que existen mecanismos mediante los cuales los iSGLT2 producen beneficios cardiovasculares y renales independientemente del descenso de la glucemia.

Se han postulado cuatro hipótesis principales para explicar el efecto cardiovascular independiente de la reducción en la glucemia. En primer lugar, como ya fue mencionado, se destaca el efecto hemodinámico inmediato de estos fármacos, que lleva a la reducción en la precarga y la poscarga ventricular¹⁵⁻²². En segundo lugar, los iSGLT2 podrían tener un rol en la modulación del remodelado ventricular mediante un efecto antifibrótico demostrado en modelos experimentales, tanto *in vitro* como en animales. Se estudiaron diferentes mecanismos relacionados, entre ellos la supresión en la síntesis de colágeno, la inhibición de la diferenciación de fibroblastos, y la inhibición de la proteína intercambiadora sodio-protón en las células miocárdicas. También al reducir los niveles de adipocinas, estos fármacos disminuirían la inflamación y fibrosis cardíaca¹⁵⁻⁵³. Como tercera teoría, también se cree que los iSGLT2 favorecen la producción energética a partir de cuerpos cetónicos en el miocardio comprometido, y disminuyen la utilización de ácidos grasos. De este modo, aumentarían la eficiencia en la generación de ATP y mejorarían la función contráctil, lo cual optimizaría el consumo de oxígeno miocárdico⁵⁰. Aún no hay suficiente evidencia que compruebe el vínculo entre el metabolismo miocárdico y los beneficios cardiovasculares de los iSGLT2. Finalmente, la cuarta teoría postula una disminución en el riesgo de desarrollar arritmias, disminuyendo la incidencia de muerte súbita asociada a las variaciones del tono simpático⁵².

Si bien a la fecha existen estudios en modelos celulares y animales e incluso ensayos preliminares en humanos, las hipótesis expuestas requieren de investigaciones futuras que permitan comprobarlas⁵⁴.

EFICACIA DE LOS INHIBIDORES SGLT2: ENSAYOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Previamente se expuso el aumento del riesgo cardiovascular que conlleva la DMT2, la relación bidireccional entre la DMT2 y la ICC, y el aumento de la morbimortalidad que presentan los pacientes que padecen estas patologías. A raíz de estas interacciones es que se generaron esfuerzos por demostrar que los nuevos tratamientos antidiabéticos no solo fueran seguros, sino también que presentaran eficacia a la hora de disminuir el riesgo cardiovascular. En este sentido, a partir del año 2008, las entidades reguladoras establecieron la necesidad de realizar ensayos clínicos randomizados que analizaran la seguridad cardiovascular para los nuevos fármacos antidiabéticos, demostrando al menos la no inferioridad respecto al tratamiento estándar para los puntos finales cardiovasculares⁵².

Si bien aún no se conocen con certeza los mecanismos fisiopatológicos asociados al beneficio alcanzado con los iSGLT2, en el contexto de dicha regulación se llevaron a cabo grandes ensayos clínicos que demostraron en diferente medida y en distintas poblaciones el efec-

to protector de cada droga en particular a nivel cardiovascular. El factor común de todos estos trabajos fue el punto final primario combinado, que incluyó la muerte de origen cardiovascular, el IAM y el ACV (**Tabla 2**).

EMPA-REG OUTCOME

En 2015, Zinman et al. publicaron el estudio randomizado, doble ciego y multicéntrico *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes* (EMPA-REG OUTCOME)⁴. En este estudio se randomizaron 7.020 pacientes con DMT2, de los cuales más de la mitad tenían más de 10 años de evolución de su enfermedad, con una edad media de 63 años, una HbA1c basal media de 8,07% y ECV establecida (lo más frecuente fue enfermedad coronaria, seguido de ACV, enfermedad vascular periférica e historia de ICC, esta última en un 10% de los casos). Se los dividió en tres ramas: empagliflozina 10 mg, empagliflozina 25 mg y placebo; sumado al tratamiento estándar antidiabético, principalmente con metformina, insulina y sulfonilureas, en adición al adecuado manejo de otros factores de riesgo y comorbilidades.

En una mediana de seguimiento de 3,1 años se observaron 490 eventos del punto final primario compuesto en los 4.687 pacientes de ambas ramas que utilizaron empagliflozina (10,5%), y 282 eventos en los 2.333 pacientes del grupo placebo (12,1%). La diferencia encontrada fue estadísticamente significativa (HR=0,86; IC95%: 0,74-0,99; p=0,04), lo que corresponde a un 14% de reducción de riesgo relativo (RRR) para muerte cardiovascular, IAM y ACV. Sin embargo, no fue significativa la diferencia para cada dosis de empagliflozina por separado con respecto al placebo para el punto final primario. Además, tampoco hubo diferencias entre los grupos en las tasas de IAM o ACV por separado. Sin embargo, la empagliflozina demostró, en comparación al placebo, reducir la incidencia de tres eventos de interés en esta población: la muerte de origen cardiovascular (3,7% vs. 5,9%, RRR=38%), la hospitalización por ICC (2,7% vs. 4,1%, RRR=35%), y la muerte por cualquier causa (5,7% vs. 8,3%, RRR=32%). En relación a los puntos de seguridad, únicamente se vio una mayor incidencia de infecciones genitourinarias asociadas al uso de empagliflozina, con mayor frecuencia en mujeres.

Algunas consideraciones adicionales merecen destacarse al analizar este trabajo. Por un lado, el beneficio cardiovascular se observó a pesar de que el descenso en la HbA1c fue menor al esperado (llegó a 7,81% en promedio entre los dos grupos de empagliflozina, con una diferencia como máximo de 0,6% en la rama de 25 mg con respecto al grupo placebo que luego se atenuó). En segundo lugar, cabe destacar que las diferencias significativas encontradas en los puntos finales entre los dos grupos con respecto al placebo se vieron desde etapas tempranas del estudio, lo cual fue evidente por una separación precoz en las curvas de Kaplan-Meier, y se mantuvieron a lo largo del seguimiento (**Figura 3**). A su vez, el beneficio sobre la mortalidad cardiovascular se vio de igual manera en los subgrupos analizados en el estudio, y con ambas dosis de empagliflozina⁴⁸.

Con los resultados previamente mencionados, los autores concluyeron que en los pacientes con DMT2 y ECV establecida, la empagliflozina disminuyó el punto final primario a expensas de la mortalidad de origen cardiovascular, en comparación con la rama placebo, sin que

esto implique un riesgo aumentado de hipoglucemias graves, depleción de volumen, insuficiencia renal aguda o cetoacidosis diabética. Un subanálisis del EMPA-REG OUTCOME se propuso evaluar si el efecto beneficioso de la empagliflozina sobre la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones por ICC fue influenciado por la presencia de ICC previa a la intervención. El 90% de los individuos que no presentaron ICC al inicio del trabajo fue estratificado según el riesgo de desarrollarla a 5 años. En todas las categorías de riesgo y también en los pacientes con ICC basal se vio una reducción en ambos puntos finales en el seguimiento de manera temprana con el uso de empagliflozina. Los autores mencionan que probablemente un porcentaje alto de los pacientes sin ICC clínica basal presentaban algún grado de disfunción ventricular subclínica (sistólica o diastólica). Sin embargo, esta variable no fue medida en el estudio original. Por otro lado, al analizar las ramas placebo del estudio, se evidenció que los pacientes con ICC basal o que la desarrollaron en el seguimiento tuvieron mayor mortalidad cardiovascular en comparación a los sujetos sin ICC (15,3% vs. 4,2%), confirmando que la ICC es un factor de mal pronóstico en esta población. En los pacientes tratados con empagliflozina, la reducción del riesgo relativo fue similar tanto en los pacientes con ICC como en los que no la tuvieron, lo cual refuerza la utilidad de su efecto en todo el espectro de pacientes⁵⁵.

CANVAS

El segundo ensayo clínico randomizado, doble ciego y multicéntrico, publicado en 2017, fue el programa *Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes* (CANVAS)⁵. Comprendió dos estudios, CANVAS y CANVAS-renal, entre los cuales se incluyeron 10.142 pacientes con DMT2 y alto riesgo cardiovascular. La población, con una edad media de 63 años, presentó un promedio de 13,5 años de duración de la diabetes y una HbA1c basal de 8,2%. El 65,6% tenía ECV establecida, el 34,5% dos o más factores de riesgo cardiovascular y el 14% presentaba antecedente de ICC. Toda la población se encontraba con el tratamiento apropiado para sus comorbilidades. Los participantes se randomizaron a las ramas canagliflozina 300 mg, canagliflozina 100 mg o placebo.

Con una mediana de seguimiento de 2,4 años, los pacientes en tratamiento con canagliflozina tuvieron una incidencia menor del punto final primario combinado de muerte cardiovascular, IAM y ACV en comparación al grupo placebo (HR=0,86; IC95%: 0,75-0,97; p=0,02 para superioridad). En el análisis de los componentes del punto final primario en forma individualizada, no se observaron diferencias significativas. No se demostró superioridad para mortalidad por cualquier causa ni mortalidad de origen cardiovascular, si bien se confirmó la no inferioridad. En cuanto a las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, se vio una RRR del 33% (HR=0,67; IC95%: 0,52-0,87), con una separación precoz en las curvas de Kaplan-Meier que se mantuvo en el tiempo. En la rama intervención se observó un descenso en la HbA1c de 0,58%, una reducción del peso de 1,6 kg y una mejora en la presión arterial sistólica de 3,93 mmHg. Asimismo, el uso de canagliflozina se asoció con una menor incidencia de eventos renales (progresión de la albuminuria e insuficiencia renal terminal).

Al analizar el subgrupo de pacientes en prevención secundaria, el efecto del tratamiento con canagliflozina fue similar a los resultados

obtenidos en el EMPA-REG OUTCOME con empagliflozina, obteniendo una RRR para el punto final primario del 18% (HR=0,82; IC95%: 0,72-0,95).

En cuanto a los puntos de seguridad, hubo un mayor número de amputaciones en relación al tratamiento con canagliflozina (71% digitales o metatarsianas), en especial en pacientes con antecedente de enfermedad vascular periférica o que ya hubieran tenido amputaciones previamente. También se evidenció un mayor riesgo de infecciones genitales, depleción de volumen y fracturas. No hubo diferencias significativas en la ocurrencia de hipoglucemia, cetoacidosis diabética o insuficiencia renal aguda.

En un subanálisis del estudio CANVAS se analizó el efecto de la canagliflozina sobre las hospitalizaciones por ICC y la mortalidad cardiovascular según la presencia o ausencia de ICC basal. El beneficio del tratamiento con canagliflozina para estos puntos finales se observó en los pacientes que tenían ICC al comienzo del estudio (HR=0,61; IC95%: 0,46-0,80) y no en los sujetos que no la tenían (HR=0,87; IC95%: 0,72-1,06)⁵⁶.

DECLARE-TIMI 58

Posteriormente, a principios del 2019, se publicó el estudio de Wiviott et al. *Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes* (DECLARE-TIMI 58), también randomizado, doble ciego, controlado contra placebo y multicéntrico⁶. Se incluyeron 17.160 pacientes con DMT2, con una mediana de 11 años de evolución de su enfermedad y una HbA1c basal de 8,3%. El 40,6% presentaba ECV establecida y el 59,4% restante tenían múltiples factores de riesgo de enfermedad aterosclerótica. Los pacientes se encontraban bajo el tratamiento óptimo indicado para sus comorbilidades. Un 10% de la población tenía antecedentes de ICC. La población se aleatorizó a dapagliflozina 10 mg o placebo, en adición al tratamiento estándar (principalmente con metformina, insulina y sulfonilureas).

Luego de una mediana de seguimiento de 4,2 años, se demostró que el tratamiento con dapagliflozina en esta población no fue inferior al placebo para los eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, IAM y ACV). No obstante, en contraposición a los dos trabajos previos, no se encontró superioridad para este mismo punto final (8,8% vs. 9,4%; HR=0,93; IC95%: 0,84-1,03; p=0,17). Por otro lado, a pesar de que la dapagliflozina demostró ser superior en el punto combinado de muerte cardiovascular e internaciones por ICC, fue a expensas de este último ítem, con una RRR de internaciones por ICC del 27% (HR=0,73; IC95%: 0,61-0,88), sin impacto sobre la mortalidad cardiovascular. No hubo diferencias entre los dos grupos en la mortalidad por todas las causas.

Al comparar el subgrupo que tenía ECV establecida con el que presentaba únicamente factores de riesgo, en ninguno de estos por separado se vio un beneficio para el punto final primario de muerte cardiovascular, IAM y ACV. Asimismo, se vio que el beneficio del tratamiento con dapagliflozina fue similar en ambos subgrupos para prevenir internaciones por ICC y mortalidad cardiovascular (HR=0,83 y HR=0,84, respectivamente). Tampoco hubo variabilidad en las hospitalizaciones y la mortalidad cardiovascular según la presencia basal de ICC, y, dado que la mayor parte de la población no presentaba este antecedente al comenzar el estudio, los autores sugieren que la dapagliflozina podría prevenir episodios de ICC *de novo*.

En cuanto al efecto sobre los factores de riesgo, se vio que la dapagliflozina produjo un descenso promedio en la HbA1c de 0,42%, una reducción de peso de 1,8 kg y una reducción concomitante en la presión arterial sistólica de 2,7 mmHg. Se evidenció a su vez un beneficio claro en la progresión de la enfermedad renal.

Con respecto a los efectos adversos, la cetoacidosis diabética fue más frecuente en la rama que recibió dapagliflozina en comparación al grupo placebo (HR=2,18; IC95%: 1,1-4,3; p=0,02), aunque cabe mencionar que más del 80% de estos individuos recibía insulina. Las infecciones genitourinarias una vez más presentaron una mayor incidencia en el grupo tratado con iSGLT2 en ambos sexos. No hubo diferencias en las tasas de fractura, amputaciones ni hipovolemia. La aparición de hipoglucemia y la ocurrencia de insuficiencia renal aguda fueron menos frecuentes en los sujetos tratados con dapagliflozina.

UTILIDAD EN PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA. METAANÁLISIS

Zelniker et al. llevaron a cabo un metaanálisis incluyendo los tres trabajos randomizados expuestos previamente⁵⁷. De los 34.322 pacientes analizados, un 60,2% presentaba ECV establecida y un 11,3% antecedente de ICC.

Globalmente, la reducción total de eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, IAM y ACV) fue moderada con el uso de iSGLT2 (RRR=11%; p=0,0014). En el análisis de los puntos finales en forma individual se observó una reducción significativa en el IAM y en la muerte cardiovascular, pero no en la tasa de ACV. En el grupo con enfermedad aterosclerótica previa, el uso de antidiabéticos se asoció con una reducción del 14% en el punto final combinado (HR=0,86; IC95%: 0,8-0,93; p=0,0002). Sin embargo, en los pacientes que presentaban únicamente factores de riesgo cardiovascular, el efecto fue neutro (HR=1,0; IC95%: 0,87-1,16; p para la interacción=0,0501)

(Figura 4).

En cuanto al punto combinado de mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por ICC, se vio una RRR del 23% con el tratamiento con iSGLT2 (HR=0,77; IC95%: 0,71-0,84; p<0,0001). El efecto cardiovascular más contundente de este grupo farmacológico fue sobre las hospitalizaciones por ICC (31% de RRR; p<0,0001). De hecho, se observó que el beneficio sobre este último punto fue de similar magnitud en los subgrupos, con o sin antecedentes de ECV o ICC (p para la interacción de 0,38 y 0,76, respectivamente) (Tabla 3)^{57,58}.

Asimismo, teniendo en cuenta la relación bidireccional cardiorrenal, se vio una interacción entre el beneficio sobre las internaciones por ICC y el filtrado glomerular basal: los pacientes que presentaban peor función renal inicialmente tuvieron mayor reducción en las hospitalizaciones por ICC. Una posible explicación de este fenómeno sería que los pacientes con menor filtrado presentan una mayor incidencia de ICC, y en conjunto la nefroprotección y la natriuresis inducida por los iSGLT2 podrían beneficiar a ambos órganos y contribuir a disminuir la mortalidad en este subgrupo particularmente susceptible⁴⁸⁻⁵⁷.

DAPA-HF. UTILIDAD EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Como ya fue expuesto, los pacientes con DMT2 que a su vez padecen ICC presentan peor pronóstico y mayor morbimortalidad. Hasta la aparición de los iSGLT2, ninguno de los grupos de fármacos anti-

diabéticos había demostrado disminuir el riesgo de desarrollar ICC. Precisamente, la reducción en las internaciones por ICC fue uno de los mayores beneficios demostrados con el uso de los iSGLT2 en pacientes diabéticos. No obstante, el efecto sobre la población que presentaba ambas patologías no fue estudiado en particular, y los pacientes con estas características se encontraron poco representados en los tres ensayos clínicos citados (entre un 10 y un 15%). Tampoco se evaluó inicialmente si había diferencias en los puntos finales según el tipo de disfunción ventricular (diastólica o sistólica). Únicamente en el estudio DECLARE-TIMI 58 se reportó la fracción de eyección basal de los pacientes. Esto permitió que se realizara un subanálisis, en el cual se sugiere que la dapagliflozina disminuyó de manera significativa en pacientes con fracción de eyección reducida el riesgo de internaciones por ICC, mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas (RRR del 36%, 45% y 41%, respectivamente); pero en pacientes con función ventricular conservada solamente se observó un beneficio en las hospitalizaciones por ICC^{59,60}. Dado que el trabajo original no fue diseñado para estudiar diferencias en estas poblaciones específicas, lo encontrado en este subestudio es de utilidad como disparador para nuevas investigaciones.

McMurray et al. presentaron en noviembre del 2019 el ensayo clínico randomizado multicéntrico *Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction* (DAPA-HF)⁸. Generando un quiebre con los estudios previos, el objetivo fue evaluar el efecto de la dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca y deterioro en la función ventricular, sin que sea un requerimiento el antecedente de DMT2. Se incluyeron 4.744 pacientes con ICC en clase funcional II-IV con un deterioro de al menos 40% de la fracción de eyección, con una edad media de 66 años, la mayoría en clase funcional II, con tratamiento médico óptimo titulado para la ICC, y un 42% de prevalencia de DMT2 en las dos ramas del estudio. Se los aleatorizó a dos ramas: dapagliflozina 10 mg o placebo.

Con un seguimiento relativamente corto (mediana de 1,5 años), se observó una reducción significativa en el punto final primario compuesto por muerte cardiovascular o episodio de ICC, ya sea internación o requerimiento de atención de urgencia (HR=0,74; IC95%: 0,65-0,85; p<0,001). La misma se percibió de manera precoz, con una separación en las curvas cercana al inicio del protocolo. Para ambos componentes por separado del punto final la dapagliflozina también demostró un beneficio. Resulta de particular interés que en el análisis de subgrupos la dapagliflozina mostró ser igual de efectiva en el 55% de pacientes que no tenían DMT2 (HR=0,73; IC95%: 0,60-0,88). Por otra parte, en un lapso de ocho meses se observó un descenso de 0,24% en la HbA1c, de 0,87 kg en el peso corporal y de 1,27 mmHg en la presión arterial sistólica. En cuanto a la seguridad, hubo una mayor incidencia de eventos adversos renales severos en el grupo placebo, y a pesar de lo reportado previamente no se encontraron más casos de fracturas, amputaciones, hipoglucemia severa o depleción de volumen en los pacientes tratados con dapagliflozina.

Este estudio fue el primero en evaluar la eficacia de esta clase de drogas en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, independientemente de la presencia de DMT2. Actualmente, se aguardan los resultados de varios ensayos clínicos en marcha que exploran esta indicación en poblaciones con ICC con función reducida y conservada.

SEGURIDAD DE LOS INHIBIDORES SGLT2

Al ser una clase relativamente nueva de fármacos antidiabéticos, la evidencia de los efectos adversos que puedan generar y el nivel de tolerancia que presentan los iSGLT2 en los pacientes con DMT2 (habitualmente polimedicados) surge en su mayoría de los ensayos clínicos randomizados en fase 3. También se recolectaron datos de metaanálisis, revisiones sistemáticas y cohortes. En principio, se perfilan como drogas seguras y bien toleradas, y los eventos adversos que se han reportado se interpretaron mayormente como efectos secundarios al mecanismo de acción⁶¹.

Estos fármacos, a diferencia de muchos antidiabéticos, presentan bajo riesgo de hipoglucemias, y esto se explica por la persistencia de la actividad preservada del cotransportador de sodio-glucosa tipo 1 y por mecanismos contrarreguladores endocrinos que contrarrestan parcialmente el efecto hipoglucemizante (un aumento en la concentración plasmática de glucagón con la consecuente activación de la gluconeogénesis hepática). Sin embargo, se debe tener en cuenta que la tasa de hipoglucemias sintomáticas aumenta al utilizarlos en combinación con insulina o algún secretagogo, y resulta prudente en este contexto reducir la dosis de estos últimos⁶².

Por otro lado, a raíz de la diuresis osmótica y la natriuresis que generan los iSGLT2, existe el riesgo de presentar cuadros de hipovolemia al administrarlos (hipotensión, síncope y deshidratación). En los ensayos clínicos se vio una incidencia variable de este fenómeno, de entre 0,3 y 4,4%⁴⁹. Por lo tanto, se debe considerar evaluar el estado de volemia del paciente previamente a comenzar un tratamiento con este grupo, y tener precaución con el uso concomitante de otros compuestos con efecto diurético.

Las infecciones genitourinarias resultan el efecto adverso reportado con mayor frecuencia, triplicándose el riesgo en comparación al placebo. En particular, hay una elevada incidencia de infecciones micóticas con los tres fármacos comercializados, especialmente en las mujeres. Las mismas suelen responder al tratamiento antifúngico y rara vez llevan a la discontinuación de la droga. La incidencia de infecciones del tracto urinario en general es menor, y la evidencia es incongruente al respecto. Hubo reportes de pielonefritis y de urosepsis posteriores a la comercialización, por lo que se debe tener alto índice de sospecha de esta complicación en el control de un paciente bajo tratamiento con iSGLT2.

Dentro de los eventos adversos graves, pero menos frecuentes aún, se describieron la cetoacidosis diabética, las amputaciones en miembros inferiores, las fracturas y la gangrena de Fournier.

La cetoacidosis diabética se presentó en la mayoría de los casos con niveles normales de glucemia, ya que los iSGLT2 estimulan la lipólisis con un aumento en la producción de cuerpos cetónicos. Es muy frecuente que el estado de cetoacidosis euglucémica demore el diagnóstico. Particularmente se vio esta complicación en pacientes con diabetes tipo 1, población para la cual estos fármacos no están aprobados. El DECLARE-TIMI 58 fue el único de los ensayos clínicos que presentó una diferencia con respecto al grupo placebo para este evento adverso, fundamentalmente en pacientes insulinizados⁶. Si se lo detecta, se debe suspender el fármaco e iniciar soporte inmediato.

Asimismo, en casos de patologías agudas, ayuno o cirugías se sugiere suspender el tratamiento crónico con iSGLT2 de manera preventiva⁶¹. Las amputaciones se vieron asociadas únicamente a la canagliflozina en el programa CANVAS, el cual incluyó una proporción elevada de pacientes con enfermedad vascular periférica⁵. Sin embargo, esto no se reprodujo para los otros fármacos ni en otros estudios realizados con canagliflozina. En su mayoría fueron amputaciones digitales o a nivel de los huesos metatarsianos. Las fracturas también aparecieron como efecto adverso solamente en el estudio CANVAS, no así en el CANVAS-renal ni en los otros trabajos con iSGLT2⁴⁹. Se postula que el mecanismo estaría vinculado a un estado de hipovolemia con un riesgo aumentado de caídas. La frecuencia de esta complicación fue muy baja con la dosis de canagliflozina de 100 mg.

La gangrena de Fournier es una condición extremadamente infrecuente y grave. Hasta el momento hay reportados 55 casos de esta peligrosa entidad en pacientes bajo tratamiento con iSGLT2. Todavía no se comprende el mecanismo por el cual estos antidiabéticos aumentarían dicho riesgo.

En definitiva, aún queda por explorar la posibilidad de aparición de efectos adversos potencialmente más tardíos con el uso de los iSGLT2 en la práctica clínica cotidiana y un seguimiento más extendido. Por el momento, si bien existen reportes de efectos adversos graves, estos son extremadamente infrecuentes, y se debe tener un alto índice de sospecha ante síntomas incipientes para suspender el fármaco inmediatamente. Para prevenirlos, es fundamental respetar las contraindicaciones de estos fármacos, que en resumen comprenden: diabetes mellitus tipo 1, enfermedad sistémica aguda, hipovolemia e insuficiencia renal terminal. Sin embargo, hasta el momento estas drogas mostraron ser bien toleradas, con bajo índice de abandono del tratamiento en los trabajos hasta ahora realizados.

DE LA EVIDENCIA A LA PRÁCTICA CLÍNICA: QUÉ DICEN LAS GUÍAS

A partir de 2018, las actualizaciones de guías de práctica clínica con recomendaciones para el tratamiento de la diabetes comenzaron a incluir a los iSGLT2 en el algoritmo terapéutico de la DMT2.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) continúa considerando a la metformina como droga de inicio, e incorporó a los iSGLT2 como droga de elección para el tratamiento dual en pacientes con ECV o ICC, y como alternativa para pacientes con riesgo de hipoglucemia o con exceso de peso⁶³.

Por su parte, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) presentó en 2019 la guía para el manejo de la diabetes y enfermedades cardiovasculares. En su algoritmo terapéutico sumó a los iSGLT2 de manera ambiciosa, ya que en pacientes con alto y muy alto riesgo cardiovascular o ECV, los recomienda como monoterapia previo a la metformina, con el objetivo de reducir eventos cardiovasculares (1A). También resalta su indicación en pacientes con DMT2 con alto riesgo de desarrollar ICC, en respuesta a los resultados más contundentes de los ensayos clínicos publicados hasta el momento (1A). Al plantear perspectivas futuras, menciona la necesidad de explorar la indicación en ICC en pacientes no diabéticos y evaluar en qué medida mejoran los puntos finales asociados a la ICC²³.

Desde la perspectiva de la ICC, todavía no se han publicado actualizaciones que remarquen el rol de los iSGLT2 en esta patología, independientemente de la presencia de DMT2. Dado que el estudio DAPA-HF, que se publicó muy recientemente, fue el primero que mostró beneficios en la reducción de la mortalidad en pacientes con deterioro de la función ventricular, probablemente se aguarde los resultados de los múltiples ensayos clínicos que se encuentran en proceso para terminar de evaluar el lugar que se le otorgará a los iSGLT2 en el algoritmo terapéutico de la ICC.

DISCUSIÓN

La DMT2 es una enfermedad metabólica de elevada prevalencia a nivel mundial, y su presencia duplica el riesgo de padecer eventos cardiovasculares con respecto a la población general. Asimismo, en los pacientes diabéticos la ECV aterosclerótica es la principal causa de morbimortalidad. A pesar de la concientización acerca de esta problemática en la comunidad médica, y del advenimiento de nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de esta patología, la incidencia de la DMT2 se encuentra en aumento tanto globalmente como en nuestro país. Consecuentemente, es de vital importancia controlar precozmente los factores de riesgo y diseñar esquemas de tratamiento efectivos buscando como objetivo principal el descenso en la morbimortalidad en estos pacientes.

Clásicamente el enfoque terapéutico de la DMT2 estuvo centrado en el control glucémico, ya que la evidencia proveniente de estudios epidemiológicos indicaba que el descenso de la glucemia se asocia a una reducción en la incidencia de complicaciones macrovasculares. Sin embargo, los esfuerzos por demostrar el beneficio clínico vinculado al descenso en la HbA1c con estrategias específicas a corto plazo fueron frustrados. Incluso en el caso del estudio ACCORD, el tratamiento intensivo se asoció a una mayor mortalidad. Únicamente en el subgrupo de pacientes con exceso de peso tratados con metformina en el estudio UKPDS se encontró una reducción significativa de las complicaciones cardiovasculares.

El seguimiento extendido de estos trabajos mostró, por un lado, que el tratamiento intensivo en los estadios iniciales de la enfermedad presenta un efecto duradero a nivel cardiovascular a largo plazo, independientemente del nivel glucémico posterior (*legacy effect*). En contrapartida, se vio que cuando se aplica una estrategia de reducción pronunciada de la glucemia en poblaciones con mayor tiempo de evolución de la DMT2 y con daño de órgano blanco, si no se mantiene el descenso de la HbA1c, el beneficio cardiovascular se diluye. Pareciera que cuando se instala la enfermedad aterosclerótica y se produce daño cardiovascular avanzado, las posibilidades de reversión se atenúan. Justamente, en estos pacientes con DMT2 de larga data y ECV evidente o subclínica cobran especial relevancia las intervenciones que reducen específicamente el riesgo cardiovascular (cesación tabáquica, control de la presión arterial, tratamiento de las dislipemias, reducción de peso). Por lo tanto, es conveniente individualizar la elección de agentes antidiabéticos y el objetivo de la HbA1c, alejándonos de una perspectiva glucocéntrica y generando un nuevo paradigma de tratamiento de la DMT2 en el cual se prioricen a aquellas drogas que hayan demostrado un descenso en la mortalidad y los eventos cardiovasculares.

Los iSGLT2 se posicionaron como un grupo ideal para cumplir con este objetivo, y las guías de práctica clínica de las diferentes sociedades ya les han otorgado un lugar prioritario en el algoritmo terapéutico de la DMT2 en pacientes de alto riesgo cardiovascular o con ICC concomitante. Incluso la última guía de la Sociedad Europea de Cardiología ha ido más allá y los sugiere como primera elección en estos pacientes, por sobre la metformina.

Estas recomendaciones están basadas en la evidencia obtenida de los ensayos clínicos randomizados llevados a cabo con cada una de las drogas que componen este grupo. Los tres trabajos compartieron el punto final primario compuesto: mortalidad cardiovascular, IAM y ACV. Los resultados obtenidos fueron heterogéneos; mientras que en los estudios EMPA-REG OUTCOME y CANVAS se observó una reducción del riesgo relativo estadísticamente significativo para estos eventos cardiovasculares mayores, en el estudio DECLARE-TIMI 58 la dapagliflozina no produjo este efecto. Probablemente las diferencias en las características basales de las poblaciones en los tres estudios, sobre todo en la proporción de pacientes con ECV establecida, permitan explicar en parte estos resultados divergentes. Es esperable que en poblaciones más comórbidas se encuentre una mayor magnitud de efecto del tratamiento empleado. En particular, la incidencia de mortalidad del grupo placebo tanto en el estudio CANVAS como en el EMPA-REG OUTCOME fue superior a la del DECLARE-TIMI 58, lo que deja ver que la población de este último presentaba un riesgo menor, en cuyo caso encontrar una diferencia significativa es más dificultoso. Además, los pacientes con deterioro en el filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min/1,73 m² fueron excluidos del DECLARE-TIMI 58, no así en los otros estudios, y justamente en esos pacientes fue en los que se observó un mayor beneficio al analizar los subgrupos según el grado de *clearance* de creatinina. De todos modos, no puede descartarse la variabilidad en el efecto de cada fármaco en particular, ya que no fueron comparados entre sí en la misma población.

Por otra parte, en los tres estudios se vio de manera consistente un claro beneficio asociado al tratamiento con los iSGLT2 sobre las internaciones por ICC y la mortalidad cardiovascular, con una RRR del 23% al tener en cuenta los datos en conjunto. De hecho, no hubo diferencias en el análisis de estos eventos discriminado por subgrupos que tuvieran o no ECV e ICC basalmente. Esto sugiere que los iSGLT2 presentan utilidad para la prevención de la ICC en un amplio espectro de pacientes diabéticos.

A raíz de estos resultados inesperados por la comunidad científica, la relación bidireccional entre la DMT2 y la ICC cobró relevancia, recordando que la DMT2 predispone a la disfunción ventricular y que algunos autores incluso plantean la existencia de la "miocardiopatía diabética". Dado que la presencia de ambas patologías demostró asociarse a una peor calidad de vida, una elevada tasa de internaciones y una mayor mortalidad, resulta de especial interés el impacto que los iSGLT2 presentan sobre estas dos entidades. Otra particularidad que cabe mencionar es que la reducción de las internaciones por ICC aparece de manera muy precoz en todos los ensayos clínicos. Esto sugiere que dicho beneficio no está mediado por una atenuación en la aterosclerosis, efecto que requeriría de un período de tiempo más prolongado para ponerse en evidencia. La principal teoría es que los iSGLT2 probablemente se asocien a una rápida

mejoría hemodinámica mediante el estímulo de la diuresis osmótica, la natriuresis y los efectos locales a nivel de la nefrona, presentando un perfil cardio y nefroprotector. A largo plazo, se cree que la modulación del remodelado ventricular y los efectos sobre el metabolismo, la presión arterial y el descenso de peso son los responsables de mantener el beneficio en el tiempo.

En conclusión, en conjunto los iSGLT2 han demostrado ser de utilidad tanto en prevención primaria como secundaria de enfermedad aterosclerótica y de ICC, para disminuir principalmente la incidencia de internaciones por ICC y la progresión de enfermedad renal. La reducción en la mortalidad cardiovascular y en los eventos cardiovasculares mayores ocurre de manera moderada, y el beneficio, al menos en el corto plazo, se da exclusivamente en los pacientes que ya presentan ECV establecida. Se perfilan como fármacos seguros hasta el momento, con una incidencia reducida de eventos adversos graves en los ensayos clínicos ya concluidos.

¿Qué rol cumplirán los iSGLT2 en la práctica clínica diaria? Por el momento la recomendación se circunscribe a pacientes diabéticos de alto riesgo cardiovascular, con ICC concomitante o nefropatía. El estudio DAPA-HF abrió las puertas a una nueva indicación para la ICC con deterioro en la función ventricular asociada, en pacientes que no necesariamente sean diabéticos. Sin embargo aún se encuentran en marcha estudios que ampliarán la información para dar sustento a esta posible indicación. El lugar que se les otorgará en el tratamiento de una patología como la ICC, para la cual ya existe un amplio arsenal terapéutico con evidencia de reducción en la mortalidad y gran experiencia clínica, todavía es incierto. Resta asimismo explorar en profundidad los efectos adversos de los iSGLT2 en esta población y las interacciones farmacológicas a las que estarían expuestos los pacientes en este contexto.

CONCLUSIÓN

Los iSGLT2 surgieron inicialmente como una nueva alternativa terapéutica para la DMT2. En los ensayos clínicos se demostró que, a pesar de que su efecto hipoglucemiante no es pronunciado, se asocian a un beneficio cardiovascular remarkable, con un perfil de seguridad por lo menos aceptable en el seguimiento realizado. A diferencia de la mayoría de los antidiabéticos clásicos, disminuyen el peso y la presión arterial, y, más importante aún, se observó una reducción en la mortalidad cardiovascular en poblaciones de alto y muy alto riesgo cardiovascular con su uso. En vista de estos resultados, se está generando un distanciamiento de la perspectiva "glucocéntrica" en el abordaje del paciente diabético, planteándose una alternativa basada en el tratamiento dirigido a las comorbilidades individuales, con el objetivo de disminuir la mortalidad. En este escenario, los iSGLT2 se están posicionando rápidamente como fármacos de elección en pacientes que tienen muy alto riesgo o que se encuentran fundamentalmente en prevención secundaria de eventos cardiovasculares.

Yendo más allá de esta indicación original, los tres fármacos demostraron en sus respectivos ensayos clínicos reducir las hospitalizaciones por ICC de manera sustancial, por lo que serían de gran utilidad en la prevención de nuevos casos de ICC en pacientes diabéticos de alto riesgo. Si bien recientemente se obtuvo evidencia que favorece el uso de la dapagliflozina en el tratamiento de la ICC con función ventricular deprimida, queda pendiente explorar con futuros trabajos de investigación y con el uso en la práctica clínica cotidiana el rol que ocuparán los iSGLT2 en el espectro de la ICC, incluso en pacientes sin DMT2.

BIBLIOGRAFÍA

- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3(11):e442.
- The Emerging Risk Factors Collaboration; N Sarwar, P Gao, S R Kondapally Seshasai, R Gobin, S Kaptoge, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375(9733):2215-22.
- Dalama B, Mesa J. Nuevos hipoglucemiantes orales y riesgo cardiovascular. *Cruzando la frontera metabólica. Revista Española de Cardiología* 2016;69(11):1088-97.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117-28.
- Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2017;377(21):2099.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380(4):347-57.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380(24):2295-306.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008.
- Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;128:40-50.
- Informe mundial sobre la Diabetes. OMS. Ginebra 2016;(4).
- Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovascular Diabetology [Internet]* 2018;17(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>
- Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3(2):105-13.
- Pantalone KM, Hobbs TM, Wells BJ, Kong SX, Kattan MW, Bouchard J, et al. Clinical characteristics, complications, comorbidities and treatment patterns among patients with type 2 diabetes mellitus in a large integrated health system. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2015;3(1):e000093.
- Vicens J, Perman G, Aliperti V, Masson W, Schargrodsky H, Pramparo P, et al. Análisis del descenso de muertes por enfermedad coronaria entre 1995 y 2010. *Estudio IMPACT CHD Argentina.* 1 2019;76(2):92-100.
- Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia* 2018;61(10):2108-17.
- Greene SJ, Vaduganathan M, Khan MS, Bakris GL, Weir MR, Seltzer JH, et al. Prevalent and Incident Heart Failure in Cardiovascular Outcome Trials of Patients With Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(12):1379-90.
- Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20(5):853-72.
- Rosano GM, Vitale C, Seferović P. Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *Card Fail Rev* 2017;3(1):52-5.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):405-12.
- Wang Y, Negishi T, Negishi K, Marwick TH. Prediction of heart failure in patients

- with type 2 diabetes mellitus—A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;108(1):55-66.
21. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008;29(11):1377-85.
 22. Cubbon RM, Adams B, Rajwani A, Mercer BN, Patel PA, Gherardi G, et al. Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diab Vasc Dis Res* 2013;10(4):330-6.
 23. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J [Internet]* 2019; Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
 24. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circ Res* 2018;122(4):624-38.
 25. Nagoshi T, Yoshimura M, Rosano GMC, Lopuschuk GD, Mochizuki S. Optimization of cardiac metabolism in heart failure. *Curr Pharm Des* 2011;17(35):3846-53.
 26. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure, A Scientific Statement From the American Heart Association and Heart Failure Society of America. *J Card Fail* 2019;25(8):584-619.
 27. Shehadeh A, Regan TJ. Cardiac consequences of diabetes mellitus. *Clin Cardiol* 1995;18(6):301-5.
 28. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JY, Sidney S, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001;103(22):2668-73.
 29. McMurray JJV, Gerstein HC, Holman RR, Pfeffer MA. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(10):843-51.
 30. Gaster B, Hirsch IB. The effects of improved glycemic control on complications in type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 1998;158(2):134-40.
 31. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group [published correction appears in *Lancet* 1999 Aug 14;354(9178):602]. *Lancet*. 1998;352(9131):837-853.
 32. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-986.
 33. Moss SE, Klein R, Klein BE, Meuer SM. The association of glycemia and cause-specific mortality in a diabetic population. *Arch Intern Med* 1994;154(21):2473-9.
 34. Balkau B, Shipley M, Jarrett R, Pyorala K, Pyorala M, Fortham A, et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care*. 1998;21(3):360-367.
 35. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004;141(6):421-431.
 36. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group [published correction appears in *Lancet* 1998 Nov 7;352(9139):1558]. *Lancet*. 1998;352(9131):854-865.
 37. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-1589.
 38. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. 2019;42(3):416-426.
 39. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff Jr DC, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-2559.
 40. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-2572.
 41. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes [published correction appears in *N Engl J Med*. 2009 Sep 3;361(10):1028] [published correction appears in *N Engl J Med*. 2009 Sep 3;361(10):1024-5]. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129-139.
 42. Reaven PD, Emanuele NV, Witalla WL, Bahn G, Reda DJ, McCarren M, et al. Intensive Glucose Control in Patients with Type 2 Diabetes - 15-Year Follow-up. *N Engl J Med*. 2019;380(23):2215-2224.
 43. Lipska KJ, Laiteerapong N. Lack of Glycemic Legacy Effects in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *N Engl J Med*. 2019;380(23):2266-2267.
 44. Control Group, Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes [published correction appears in *Diabetologia*. 2009 Nov;52(11):2470. Control Group [added]]. *Diabetologia*. 2009;52(11):2288-2298.
 45. Krumholz HM, Lee TH. Redefining quality—implications of recent clinical trials. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2537-2539.
 46. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011;343:d4169. Published 2011.
 47. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev*. 2011;91(2):733-794.
 48. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation*. 2016;134(10):752-772.
 49. Neuen BL, Cherney DZ, Jardine MJ, Perkovic V. Sodium-glucose cotransporter inhibitors in type 2 diabetes: thinking beyond glucose lowering. *CMAJ*. 2019;191(41):E1128-E1135.
 50. Verma S. Potential Mechanisms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor-Related Cardiovascular Benefits. *Am J Cardiol*. 2019;124 Suppl 1:S36-S44.
 51. Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, Matthews DR, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Effect of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes across Different Levels of Albuminuria: Data from the CANVAS Program. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(11):2229-2242.
 52. Cherney DZ, Odutayo A, Aronson R, Ezekowitz J, Parker JD. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition and Cardiorenal Protection: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Nov 19;74(20):2511-2524.
 53. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zannad F. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure: Proposal of a Novel Mechanism of Action. *JAMA Cardiol*. 2017;2(9):1025-1029.
 54. Verma S, Garg A, Yan AT, Gupta AK, Al-Omran M, Sabongui A, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass and Diastolic Function in Individuals With Diabetes: An Important Clue to the EMPA-REG OUTCOME Trial?. *Diabetes Care*. 2016;39(12):e212-e213.
 55. Fitchett D, Butler J, van de Borne P, Zinman B, Lachin JM, Wanner C, et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2018;39(5):363-370.
 56. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, Solomon S, Mahaffey KW, de Zeeuw D, et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the CANVAS Program. *Circulation*. 2018;138(5):458-468.
 57. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials [published correction appears in *Lancet*. 2019 Jan 5;393(10166):30]. *Lancet*. 2019;393(10166):31-39.
 58. Raz I, Cernea S, Cahn A. SGLT2 inhibitors for primary prevention of cardiovascular events. *J Diabetes*. 2020;12(1):5-7.
 59. Kato ET, Silverman MG, Mosenson O, Zelniker TA, Cahn A, Furtado RHM, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139(22):2528-2536.
 60. Seferović PM, Coats AJS, Ponikowski P, Filippatos G, Hueslmann M, Jhund PS, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(2):196-213.
 61. McGill JB, Subramanian S. Safety of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors. *Am J Cardiol*. 2019;124 Suppl 1:S45-S52.
 62. Filippas-Ntekouan S, Filippatos TD, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors: are they safe?. *Postgrad Med*. 2018;130(1):72-82.
 63. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [published correction appears in *Diabetologia*. 2019 May;62(5):873]. *Diabetologia*. 2018;61(12):2461-2498.
 64. Castagno D, Baird-Gunning J, Jhund PS, Biondi-Zoccai G, MacDonald MR, Petrie MC, et al. Intensive glycemic control has no impact on the risk of heart failure in type 2 diabetic patients: evidence from a 37,229 patient meta-analysis. *Am Heart J*. 2011;162(5):938-948.e2.