

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Título: Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT2) en diabetes mellitus tipo 2.

Alumno: Sánchez Fernández, María de las Mercedes

Tutor: Cebrián Cuenca, Ana María

Máster Universitario de Investigación en Atención Primaria

Curso: 2019-2020

ÍNDICE	PÁGINA
0. RESUMEN	2
I. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL TEMA	3
II. OBJETIVOS	4
III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	4
III.I. PREGUNTA EN FORMATO PICO	4
III.II. HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN	4
III.III. MATERIAL Y MÉTODOS	5
III.III.I. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS	6
IV. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA	6
IV.I. EFECTO CARDIOPROTECTOR DE ISGLT2	8
IV.II. ISGLT2 Y SU USO EN ERC	12
V. CONCLUSIÓN	17
V.I. APLICABILIDAD PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA	17
V.II. VALORACIÓN ECONÓMICA	18
V.III. ASPECTOS ÉTICOS	19
V.IV, DECLARACIONES DE INTERÉS	19
VI. BIBLIGRAFÍA	19
VII. ANEXOS	23

Resumen

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT2) es un fármaco antihiper glucemiante cuyas propiedades cardioprotectoras han provocado una revolución en el manejo del pacientes con diabetes tipo 2 y patología cardíaca, pues han mostrado disminuir la hospitalización por insuficiencia cardíaca y la muerte de causa cardiovascular, así como disminución de la incidencia de infarto de miocardio. Además, se ha visto en algunos estudios que ciertos ISGLT2 disminuyen la progresión de la enfermedad renal crónica probablemente a través de una reducción de la presión intraglomerular, disminuyendo la hipertensión, albuminuria, empeoramiento de filtrado glomerular o avance hacia enfermedad renal terminal, por lo que es un fármaco en auge con amplios beneficios que debe ser estudiado.

Summary

Inhibitors of the sodium-glucose cotransporter type 2 (ISGLT2) is an antihyperglycemic drug whose cardioprotective properties have caused a revolution in the management of the patient with type 2 diabetes and their cardiac pathology, thus reducing the decrease in hospitalization for heart failure and cardiovascular death, as well as a decrease in the incidence of myocardial infarction. Furthermore, it has been seen in some studies that specific ISGLT2 decrease the progression of chronic kidney disease, probably through a reduction in intraglomerular pressure, decreasing hypertension, albuminuria, worsening glomerular filtration or advancement towards end-stage renal disease, so it is a booming drug with wide benefits that must be studied.

I. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL TEMA.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad con un elevado riesgo cardiovascular y dada su alta prevalencia en el mundo las distintas guías manifiestan la importancia de prevenir y reducir las complicaciones vasculares mejorando el control glucémico, especialmente en las etapas precoces de la enfermedad. El objetivo general del tratamiento es mantener la glucemia lo más cerca posible de la normalidad con el fin de prevenir o retrasar la aparición de complicaciones microvasculares y macrovasculares¹.

Los ISGLT2 son inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 a nivel renal, responsable de la reabsorción renal de la glucosa filtrada en el glomérulo. Dicho cotransportador parece ser específico del riñón, no habiéndose detectado por el momento en otros tejidos. La inhibición de la reabsorción renal de glucosa da lugar a glucosuria, dependiente de las cifras basales de glucemia y de la funcionalidad renal. El efecto glucosúrico se acompaña de un efecto diurético y antihipertensivo leve así como de pérdida de peso. Además, su mecanismo de acción no depende de la función beta pancreática o la resistencia a la insulina y puede mejorar indirectamente tanto la función de la célula beta como la acción de la insulina debido a su potencial para reducir la glucotoxicidad. En la DM2 existe un aumento en la expresión y actividad del cotransportador de sodio y glucosa 2, estando aumentadas en las células del túbulo para minimizar la glucosuria, traduciéndose en una reabsorción continua de glucosa incluso en presencia de concentraciones plasmáticas elevadas¹.

Dapagliflozina es el primer ISGLT2 aprobado en Europa en 2012 y su dosis terapéutica de 10 mg induce una glucosuria media de 70 g/día que condiciona una pérdida de 280 kcal/ día. Esta glucosuria inducida se socia a una mayor sensibilidad muscular a la insulina y paradójicamente a un incremento de la concentración de glucagón y la producción endógena de glucosa².

La empagliflozina y canagliflozina fueron aprobada en Europa en 2014 y 2015, respectivamente. Empagliflozina a dosis de 10 y 25 mg produce una glucosuria de entre 66,4 g y 78,4 g/día que origina una pérdida de 265 y 313

kcal/día respectivamente. Con empagliflozina también se ha comunicado un aumento en la producción de glucagón. Canagliflozina a dosis de 100 y 300 mg inducen una glucosuria de 70 y 119 g/día respectivamente, promoviendo una pérdida de 208 y 476 kcal/día^{3,4}.

En los últimos años se ha objetivado una disminución en las tasas de complicaciones relacionadas con la diabetes, especialmente enfermedades cardiovasculares, lo que indica la importancia para que este fármaco sea estudiado y obtener su máximo potencial en pacientes con enfermedad renal y cardiovascular.

II. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo ha consistido en revisar la literatura acerca de:

- La relación entre el uso de ISGLT2 y la disminución eventos cardiovasculares.
- El papel de ISGLT2 en el enlentecimiento de la progresión de enfermedad renal crónica.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

III.I. PREGUNTA EN FORMATO PICO

Para realizar la pregunta de investigación utilizaré el formato PICO:

P: Pacientes con diabetes tipo 2.

I: Uso de ISGLT2 (inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2)

C: Comparado con el uso de placebo.

O: Disminución de morbi-mortalidad con el uso de ISGLT2.

III.II. HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN.

La hipótesis es que el uso de ISGLT2 en pacientes diabéticos tipo 2 disminuye la morbilidad y mortalidad frente a no usarlo.

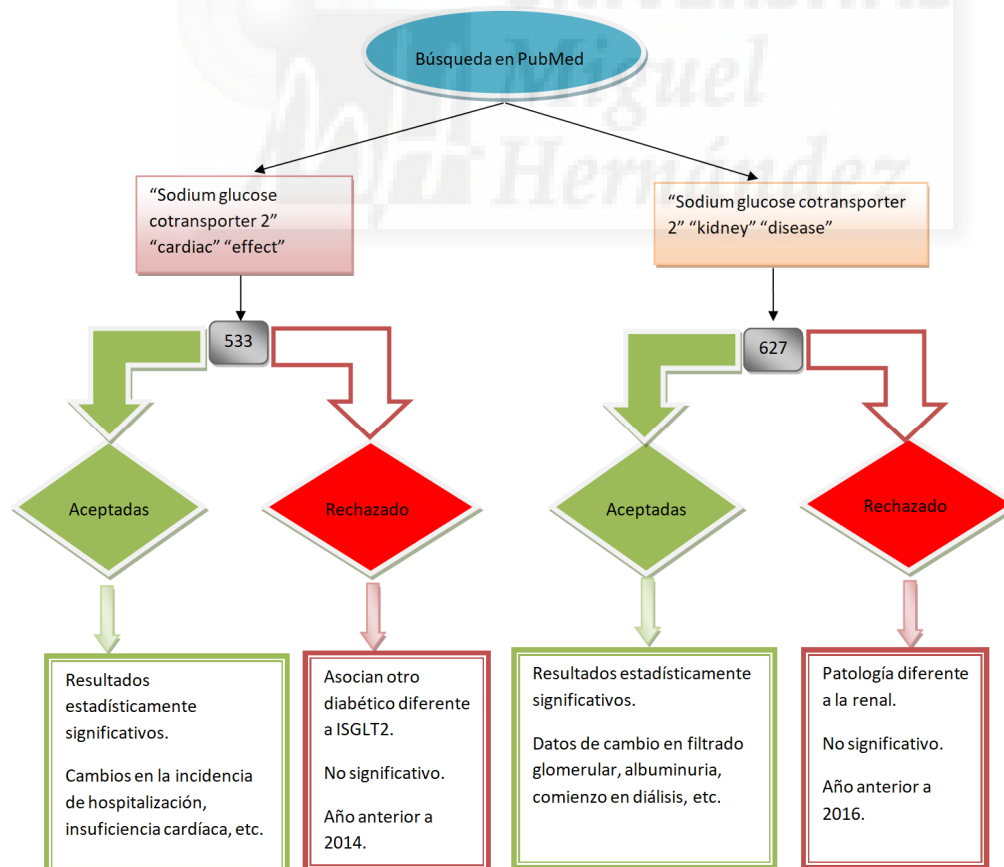
La justificación de realizar este estudio es, además conocer su buen efecto antihiper glucemiante, es objetivar si disminuye complicaciones. Una de las

complicaciones que se ha visto que puede disminuir son los eventos cardíacos, renales, disminución de los ingresos estancia hospitalarios por insuficiencia cardiaca y disminución de muerte por causas cardiovasculares y renales.

III.III. MATERIAL Y MÉTODOS.

Para realizar esta revisión sistemática se ha utilizado el motor de búsqueda Pubmed (www.pubmed.com) y la búsqueda se ha realizado utilizando como palabras clave “sodium glucose cotransporter 2”, “diabetes”, “hospitalization”, “mortality”.

Para la sección del efecto cardioprotector de ISGLT2 se han utilizado las palabras clave “sodium glucose cotransporter 2”, “cardioprotective”, “effect”. En la sección del efecto de ISGLT2 en pacientes con insuficiencia renal crónica se han utilizado “kidney”, “disease”, “chronic”.



III.III.I. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS.

Los criterios de selección han sido que el estudio escogido tuviera un alto nivel de impacto, ya fuese ensayo clínico aleatorizado o revisión sistemática. Los participantes de los estudios normalmente son pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular o con enfermedad renal asociada. Sin embargo, hay dos estudios en los sujetos a estudio son ratones no diabéticos a los que se aplica tratamiento con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT2) y se objetiva la reducción de tejido graso y ratones no diabéticos con enfermedad renal crónica a los que se aplica el tratamiento con ISGLT2.

El tipo de intervención es aplicar el tratamiento con un ISGLT2 frente a la utilización de placebo durante un tiempo determinado para determinar los parámetros que indicaremos a continuación.

La medida de desenlace es obtener un Hazard Ratio (HR), Riesgo relativo (RR) y reducción absoluta del riesgo (RAR) que indique el nivel de protección o nivel de riesgo tras usar el tratamiento con ISGLT2.

La extracción y análisis de los datos se centra en analizar los episodios de muerte por eventos cardiovascular, días de hospitalización por insuficiencia cardíaca, eventos de infarto de miocardio, empeoramiento de la función renal, progresión de albuminuria, tasa de pacientes que precisan reemplazo renal/diálisis; y en otros estudios veremos extracción de datos más específicos como por ejemplo la variación de marcadores de disfunción endotelial como el ICAM-1 tras la toma de ISGLT2 o el cambio en la disfunción diastólica medida con parámetros ecocardiográficos tras la toma de ISGLT2.

IV. REVISIONES SISTEMÁTICAS DE LA LITERATURA.

La inhibición del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT2) causa glucosuria y natriuresis, lo que conlleva reducciones en la hiperglucemia con el consecuente efecto antidiabético, reducción del peso corporal y la presión arterial⁵.

En estudios en los que se ha tratado durante seis meses con ISGLT2 a pacientes con DM2 se objetivó que se atenuó el aumento de glucosa y triglicéridos postprandiales. Además, se advirtió que la disfunción endotelial disminuyó y hubo un descenso del índice de masa corporal y grasa junto con mejoría de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) ^{6,7}. Concretamente con el ISGLT2 dapagliflozina se ha objetivado que el tratamiento con este fármaco durante 12 semanas disminuye de forma significativa la HbA1c con HR 0.83 siendo estadísticamente significativo ($p=0,042$) y la glucemia en ayunas con HR 0,73 también siendo estadísticamente significativo ($p=0,015$)⁸.

También se ha estudiado que la canagliflozina disminuye el peso corporal por medio de la reducción de la masa grasa y tejido adiposo blanco. Se conoce que la pérdida mitocondrial se relaciona con la progresión de diabetes. En ratones se ha visto que el tratamiento con canagliflozina provoca una reversión de la supresión del ARN mensajero implicado en la génesis mitocondrial disminuyendo marcadores como NRF-1 (factor respiratorio nuclear), el PGC-1alfa (coactivador transcripcional alfa) o el TFAM (factor activador de transcripción mitocondrial) evitando dicha pérdida de orgánulos mitocondriales⁹.

Hay que resaltar los siguientes efectos de ISGLT2, ya que este fármaco no presenta sólo efectos antihiper glucemiantes¹⁰:

1. Reducción de la presión sanguínea: a través de la reducción de rigidez arterial, mejorar la función endotelial, natriuresis y diuresis osmótica.
2. Reducción de peso a través de excreción de glucosa.
3. Reducción del ácido úrico por disminución de su reabsorción.
4. Incremento de cuerpos cetónicos a través de la secreción de glucagón y supresión de la producción de insulina debido a menores niveles de glucosa en plasma. También a través de un efecto directo en células alfa.
5. Incremento de LDL y HDL y reducción de triglicéridos: incremento de la actividad lipoprotein lipasa y aclaramiento acelerado de VLDL.

6. Mejora la esteatosis hepática a través de la reducción del contenido de grasa en el hígado y reducción de biomarcadores de lesión de los hepatocitos (AST, ALT y GGT).
7. Incremento del hematocrito: reduce el volumen plasmático e incrementa la eritropoyetina.
8. Disminución de la concentración citoplasmática de sodio y calcio y aumento de la concentración del calcio mitocondrial.
9. Reducción de la fibrosis cardíaca, a través de la reducción del estrés oxidativo y polarización de macrófagos M2 y reducción de TGF-beta (factor de crecimiento transformante beta).
10. Reducción del volumen del tejido adiposo epicárdico.
11. Reducción del estrés oxidativo: disminución de la actividad de NADPH-oxidasa, mejorando la función mitocondrial y el control glucémico.
12. Disminución de la expresión de citocinas proinflamatorias: mejora el control glucémico, pérdida de peso y disminución en la producción de oxígeno reactivo.
13. Reducción de la rigidez arterial a través de la pérdida de peso, mejorar el control glucémico y reducción de estrés oxidativo.
14. Mejoría de la disfunción endotelial a través de la reducción del estrés oxidativo y reducción de glucotoxicidad.

IV.1. Efecto cardioprotector de ISGLT2

En cinco ensayos clínicos en los que participaron más de 40.000 pacientes, los ISGLT2 disminuyeron el riesgo de sufrir eventos de fallo cardíaco grave entre un 25 y un 40%. Estos cinco estudios fueron: CANVAS (canaglifozina), EMPA-REG OUTCOME (empaglifozina), DECLARE-TIMI (dapaglifozina), CREDENCE (canaglifozina) y DAPA-HF (dapaglifozina) ¹¹.

En el estudio EMPA-REG se analizó el resultado de pacientes a los que se trató con empaglifozina versus placebo. Se realizó en 7020 pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida y los resultados mostraron que en pacientes a los que se asignó de forma aleatoria empaglifozina hubo menos episodios de muerte de causa cardiovascular e

infarto de miocardio no mortal; con un Hazard Ratio (HR) 0.86 (IC 95%: 0.74-0.99; p=0.04) de forma estadísticamente significativa. Esta diferencia fue impulsada por las tasas significativamente más bajas de muerte cardiovascular en el grupo de empagliflozina (HR 0.62, IC 95%: 0.49-0.77; p<0,001). Sin embargo, las diferencias encontradas en la disminución de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular no fueron estadísticamente significativas¹⁰.

En el “Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study” (CANVAS) se observó que los pacientes tratados con canagliflozina tenían un menor riesgo de eventos cardiovasculares frente a aquellos que recibieron placebo. Por ejemplo, se observa una disminución del riesgo de muerte por causas cardiovasculares o infarto de miocardio con un Hazard Ratio (HR) 0.86 (IC 95% 0.75-0.97). También se objetiva una disminución de la hospitalización por fallo cardíaco con HR 0.67 (IC 95% 0.52-0.87). Sin embargo, en los tratados con canagliflozina existe un mayor riesgo de amputación, principalmente a nivel del primer dedo del pie o primer metatarsiano^{12, 13}.

Tabla 1. Tabla adaptada de Packer et al. 2020. Efecto de ISGLT2 sobre el riesgo de muerte cardiovascular y riesgo de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en ensayos a gran escala.

Diseño (según fármaco)	Nº de pacientes randomizados	Características de los pacientes	Tasa de muerte cardiovascular en el grupo placebo	Hazard ratio del efecto del tratamiento en muerte cardiovascular (95% CI)	Tasa de hospitalizaciones por fallo cardíaco en el grupo placebo	Hazard ratio del efecto del tratamiento en hospitalizaciones por fallo cardíaco (95% CI)
EMPA-REG OUTCOME (empagliflozina)	7020 pacientes seguidos durante 3,1 años	Diabetes tipo 2 en riesgo de eventos isquémicos ateroscleróticos	20,2 por cada 1000 pacientes-años seguidos	0,62 (0,49-9,77)	14,5 por cada 1000 pacientes-años seguidos	0,65 (0,50-0,85)
CANVAS (canagliflozina)	10142 pacientes seguidos durante 2,4 años	Diabetes tipo 2 en riesgo de eventos isquémicos ateroscleróticos	12,8 por cada 1000 pacientes-año seguidos	0,87 (0,72-1,06)	8,7 por cada 1000 pacientes-años seguidos	0,67 (0,52-0,87)
DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozina)	17160 pacientes seguidos durante 4,2 años	Diabetes tipo 2 en riesgo de eventos isquémicos ateroscleróticos	7,1 por cada 1000 pacientes-año seguidos	0,98 (0,82-1,17)	8,5 por cada 1000 pacientes-años seguidos	0,73 (0,61-0,88)

		tics				
CREDESCENCE (canagliflozina)	4401 pacientes seguidos durante 2,6 años	Diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica	24,4 por cada 1000 pacientes- año seguidos	0,78 (0,61- 1,00)	25,3 por cada 1000 pacientes- años seguidos	0,61 (0,47- 0,80)
DAPA-HF (dapagliflozina)	4744 pacientes seguidos durante 1,5 años	Fallo cardíaco con fracción de eyección reducida con o sin diabetes	98 por cada 1000 pacientes- año seguidos	0,82 (0,69- 0,98)	79 por cada 1000 pacientes- años seguidos	0,70 (0,59- 0,83)

En la tabla 1 podemos ver cómo el riesgo de sufrir muerte cardiovascular disminuye con el uso de ISGLT2, siendo significativo en el estudio de EMPAREG y DAPA-HF. Asimismo, podemos ver cómo disminuyen las hospitalizaciones por fallo cardíaco con el uso de ISGLT2, siendo estadísticamente significativo en los cinco estudios.

En el estudio CREDESCENCE el grupo de canagliflozina, frente al grupo placebo, tuvo un menor riesgo de muerte cardiovascular y de infarto de miocardio HR 0,80 (IC del 95%, 0,67 a 0,95; P = 0,01) y hospitalización por insuficiencia cardíaca HR 0,61 (IC del 95%, 0,47 a 0,80; P <0,001)¹⁴.

En el estudio DECLARE-TIMI los pacientes con diabetes tipo 2 que tenían o estaban en riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, el tratamiento con dapagliflozina no resultó en una tasa más alta o más baja de eventos cardiovasculares adversos que el placebo, pero sí resultó en una tasa más baja de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca, este último con un HR 0,73 (IC 95%: 0,61-0,88)¹⁵.

En el estudio DAPA-HF (Dapagliflozina y Prevención de Resultados Adversos en la Insuficiencia Cardíaca) utilizaron a 4744 pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida que estaban recibiendo un excelente tratamiento dirigido por las pautas antes de la adición de dapagliflozina o placebo. El ensayo DAPA - HF demostró claramente que la dapagliflozina fue superior al placebo en la prevención de muertes por eventos cardiovasculares y eventos de insuficiencia cardíaca. Las reducciones de riesgo relativo y absoluto de muerte y hospitalizaciones fueron consistentes en todos los subgrupos, incluidos los pacientes con y sin diabetes. Por lo tanto, la

dapagliflozina representa un medicamento potencial para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida⁵.

Otro ensayo clínico aleatorizado que utilizó dapagliflozina frente a placebo, para objetivar el cambio endotelial en pacientes con diabetes y con cardiopatía isquémica establecida, utilizó como marcador de la función endotelial sistémica el cambio en la dilatación mediada por flujo y el marcador de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1). En este ensayo se objetivó en el grupo placebo un empeoramiento en la dilatación endotelial mediada por flujo mientras que en el grupo que recibió dapagliflozina mantuvo mediciones similares antes y después del tratamiento aunque no fue estadísticamente significativo. Sin embargo, los niveles de ICAM-1 que se redujeron en el grupo que recibió dapagliflozina sí fue estadísticamente significativo con una reducción de los niveles de $-83.9 \pm 205.9\text{ng/mL}$, $p < 0,02$; permaneciendo sin cambios en el grupo placebo⁸.

En otro estudio cuya muestra son pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia cardíaca crónica se investigó el efecto de dapagliflozina sobre los parámetros ecocardiográficos funcionales del ventrículo izquierdo. La función diastólica del ventrículo izquierdo se definió como la relación entre el flujo de entrada mitral (E) y las velocidades anulares (e') mitrales (E/e'). Además, la función longitudinal del ventrículo izquierdo se evaluó según la deformación longitudinal global. En el grupo que recibió dapagliflozina disminuyó E/e' de 9,3 a 8,5 cm/s tras seis meses de tratamiento ($p = 0,020$) y la deformidad longitudinal del ventrículo izquierdo mostró una mejora significativa de $15,5 \pm 3,5\%$ a $16,9 \pm 4,1\%$ ($p < 0,01$). Además, la mejora de la deformidad fue más significativa en aquellos con fracción de eyección preservada frente a los que tenían fracción de eyección disminuida. Esta mejora de la función miocárdica longitudinal conlleva una mejora adicional de la función diastólica del ventrículo izquierdo en pacientes con diabetes e insuficiencia cardíaca crónica¹⁶.

Este efecto cardioprotector no puede explicarse por el control de la hiperglucemia, ya que no se observa con otros fármacos antidiabéticos con mayor efecto hipoglicemiante. No se puede atribuir a la cetogénesis, ya que no

está causalmente relacionada con la producción corporal de cetonas y el beneficio no aumenta en pacientes con diabetes. Tampoco puede atribuirse a una acción natriurética ya que los inhibidores de ISGLT2 disminuyen los péptidos natriuréticos solo modestamente y reducen la mortalidad cardiovascular, un efecto que los diuréticos no poseen. A pesar de que los ISGLT2 aumentan la eritropoyesis, este aumento de glóbulos rojos no influye favorablemente en el curso de la insuficiencia cardíaca. Por el contrario, los estudios experimentales sugieren que los ISGLT2 pueden reducir el sodio intracelular evitando así el estrés oxidativo y muerte de cardiomiocitos. Además, los ISGLT2 inducen un paradigma transcripcional que imita la privación de nutrientes y oxígeno, que incluye la activación de la quinasa activada por monofosfato de adenosina, Akt y factores inducibles por hipoxia alfa 1 y 2. La interacción de estos mediadores estimulan la autofagia mediada por lisosomas. El aclaramiento de los orgánulos dañados reduce la activación del inflamasoma lo que mitiga la disfunción de los cardiomiocitos y la enfermedad por lesión coronaria¹¹.

IV.II. ISGLT2 y su utilización en enfermedad renal crónica (ERC)

La diabetes mellitus es la principal causa de enfermedad renal crónica e hipertensión¹⁷. Una de las complicaciones de la diabetes es la hiperfiltración glomerular, que conlleva a inducir inflamación y fibrosis renal¹⁰. Los ISGLT2 son los antihiper glucémicos que han demostrado mejorar las complicaciones en pacientes con diabetes tipo 2 a través de la inhibición de la reabsorción de glucosa y sodio en el túbulo proximal, con el consecuente aumento de sodio en el aparato yuxtglomerular y vasoconstricción de la arteriola aferente, que disminuye la presión intra-glomerular y por tanto, provoca una menor hiperfiltración¹⁸.

Gran parte de los estudios presenta como criterio de exclusión una insuficiencia renal con filtrado glomerular inferior a 30 ml/min/ 1,73 m² (en estudios como EMPA-REG y CANVAS). Sin embargo, el uso de ISGLT2 enlentece la disminución del filtrado glomerular en aquellos con mayor filtrado basal y mayor duración del tratamiento así como disminución del riesgo de nefropatía (RR

0,73; IC del 95%: 0,58-0,93; $p=0,012$)¹⁹. Los resultados de algunos estudios han mostrado un posible beneficio con respecto a la progresión de albuminuria con el uso de canagliflozina frente al placebo con Hazard Ratio (HR) 0.73 (IC 95% 0.67-0.79) siendo estadísticamente significativo. La progresión de albuminuria se definió como un aumento superior al 30% o un cambio desde: normo-albuminuria a micro-albuminuria (30 a 300 mg/24h); o desde micro-albuminuria a macro-albuminuria (>300 mg/24h)¹². En el estudio DECLARE-TIMI el uso de dapagliflozina disminuye la progresión de la albuminuria en un 27%¹⁵.

En el estudio DECLARE-TIMI58, en el que se da tratamiento con dapagliflozina versus placebo, se analizó al 31,3% de los pacientes del estudio DECLARE-TIMI por ser pacientes con enfermedad renal crónica con un filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/1.73 m² o un cociente albúmina/creatinina en orina superior a 30 mg/g. Los pacientes se estratificaron de acuerdo con si habían reducido la tasa de filtrado glomerular, albuminuria o ambas. Las tasas de eventos cardiovasculares fueron más altas en los pacientes con enfermedad renal crónica, con mayor riesgo de muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca y eventos mayores cardiovasculares. Sin embargo, la reducción del riesgo relativo de eventos cardiovasculares en pacientes que recibieron de forma aleatoria dapagliflozina fue mayor tanto en el paciente nefrópata como sin nefropatía, con una mayor reducción absoluta del riesgo en aquellos con mayor excreción de albúmina urinaria y nivel de filtrado glomerular²⁰.

El estudio EMPA-REG ha demostrado que la empagliflozina redujo la progresión a macroalbuminuria, una reducción de la duplicación de creatinina sérica en pacientes con una tasa de filtrado glomerular inferior a 45 ml/min/1.73 m²; así como una reducción en el inicio de reemplazo renal en un 39% ($p<0,001$)¹⁹.

En el ensayo CREDENCE se analizó el uso de canagliflozina frente placebo en pacientes con diabetes tipo 2 que tenían enfermedad renal crónica (30 a 90 ml/min/1.73 m²) y macroalbuminuria en tratamiento con inhibidores de enzima de convertidor de angiotensina (IECA) o bloqueadores del receptor de

angiotensina II (ARAII). Se objetivó un 32% de casos menos de trasplante renal o necesidad de diálisis en el grupo que recibió tratamiento con canagliflozina con un riesgo relativo (RR) 0.68 (IC 95% 0.54-0.86; p=0,002) siendo estadísticamente significativo. La muerte por causas renales fue menor en un 34% en el grupo de canagliflozina RR 0,69 (IC 95% 0,53-0,81; p<0,001)¹⁴.

En la figura 1 podemos ver cómo con el tratamiento de canagliflozina hay menos eventos de enfermedad renal terminal, empeoramiento de la creatinina o muertes, frente al placebo, en diferentes niveles de filtrado glomerular²¹:

- En el grupo de filtrado glomerular (FG) superior a 60 ml/min/1.73m² se observa una reducción absoluta del riesgo (RAR) de -17, es decir, por cada 100 pacientes tratados con canagliflozina en 17 se evitan factores adversos (muerte, empeoramiento FG o desarrollar enfermedad renal terminal).
- En el grupo de FG 40-60 ml/min/1.73m² se observa un RAR de -72, es decir, que cada 100 tratados, se evitan en 72 pacientes eventos adversos.
- En el grupo de FG<45 ml/min/1.73m² se observa un RAR de -52, es decir, por cada 100 tratados se evitan en 52 pacientes eventos adversos.

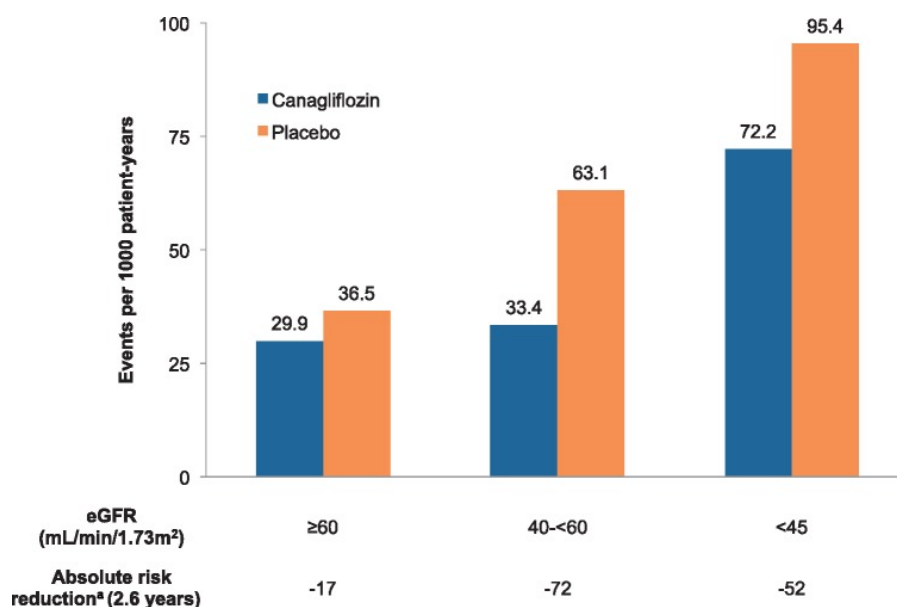


Figura 1. Número de eventos primarios (duplicación de creatinina sérica, enfermedad renal terminal o muerte cardiovascular o relacionada con el riñón) prevenidos por cada 1000 pacientes tratados durante 2,6 años en el ensayo CREDENCE, organizados según su filtrado glomerular. ^aReducciones del riesgo absoluto estimadas como el número de eventos prevenidos por 1000 pacientes tratados durante 2,6 años. Figura extraída de Neuen et al. 2020.

Es importante el dato de que los efectos reductores de la albuminuria de los ISGLT2 son mayores en la macroalbuminuria que en la microalbuminuria, que podría explicarse por la mayor reducción del cociente albúmina/creatinina. Por lo tanto, estos fármacos pueden tener efectos beneficiosos sobre todo en estadios tardíos de la enfermedad, en lugar de la etapa temprana de enfermedad renal crónica¹⁹.

Con el uso de canagliflozina también se ha visto una disminución del 40% en la tasa de filtración glomerular, necesidad de terapia de reemplazo renal o muerte por causa renal con HR 0.60; IC 95% 0.47-0.77¹².

En el estudio de Wanner et al. 2016 se asigna a un grupo de pacientes tratamiento con empagliflozina y otro con placebo. La nefropatía se desarrolló en el 12,7% de pacientes en el grupo de empagliflozina y en el 18,8% en el grupo placebo RR 0,61 (IC 95% 0,53-0,70; p<0,001)²².

La duplicación del nivel de creatinina sérica (Cr) se produjo en el 1,5% de pacientes en el grupo de empagliflozina y en el 2,6% del grupo placebo. Por ejemplo, en la cuarta semana de tratamiento con empagliflozina 10 mg hubo una disminución semanal de Cr de 0.62 ± 0.04 ml/min/1.73 m². En el grupo de empagliflozina 25 mg se observó un descenso de 0.82 ± 0.04 ml/min/1.73 m² frente al grupo placebo en el que no hay descenso, sino aumento de 0.01 ± 0.04 ml/min/1.73 m² (ambos p<0,001)²².

Asimismo, la terapia de reemplazo renal se inició en el 0.3% en el grupo de empagliflozina y en el 0.6% del grupo placebo²². En una revisión sistemática se apreció que tras el uso de ISGLT2 el riesgo de enfermedad renal en etapa

terminal fue significativamente menor que en los controles RR 0,70 (IC 95% 0,57-0,87; p=0,001)¹⁹.

Posteriormente, se ha corroborado que la empaglifozina disminuye el cociente albúmina/creatinina en orina independientemente de los cambios en la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y peso corporal. La dapaglifozina también reduce el cociente albúmina/creatinina después de dos años de tratamiento en pacientes diabéticos tipo 2 y con enfermedad renal crónica en estadio 3, independientemente de los valores de HbA1c y ácido úrico¹⁹.

Por tanto, los SGLT2 pueden reducir la albúmina por la disminución de la hiperfiltración glomerular, una mejoría de la fibrosis túbulo-intersticial, una reducción sistémica de la presión arterial y una disminución en los niveles de ácido úrico¹⁹.

Hay estudios que combinan ambas patologías. Shivakumar et al. realizaron un ensayo clínico en el que utilizaron una muestra de pacientes con enfermedad renal crónica a los que aleatoriamente trató con empagliflozina versus placebo, objetivando los siguientes resultados²³:

- 1) Disminución de muerte de causa cardiovascular en un 29% (HR 0,71 IC 95% 0,52-0,98).
- 2) Disminución de hospitalización por insuficiencia cardíaca en un 39% (HR 0,61 IC 95% 0,42-0,87).
- 3) En pacientes con filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/1.73 m² se redujo el riesgo de eventos cardiovasculares incluyendo infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (HR 0,70 IC 95% 0,55-0,90).

Estos hallazgos sugieren que los beneficios cardiovasculares de empagliflozina no se atenúan en la enfermedad renal crónica en estadio 3²³.

Por último, un aspecto importante en cuanto a la combinación de diurético junto con SGLT2 y su seguridad, debemos tener cuidado porque la hipertensión e insuficiencia cardíaca son prevalentes en pacientes con enfermedad renal crónica y su uso tan amplio en patología cardíaca empeora la función renal en

estos pacientes²⁴. Para minimizar este riesgo los ISGLT2 no deben iniciarse en personas con hipovolemia. Los datos del ensayo EMPA-REG OUTCOME mostraron que el uso de diuréticos no alteró el riesgo de eventos adversos relacionados con patología renal o hipovolemia²⁵. Además, en dicho estudio se analizó a pacientes que precisan de la toma de IECA/ARA II (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/antagonistas del receptor de angiotensina II) y antagonistas de los canales del calcio, además de la toma de diuréticos. Los pacientes recibieron al azar empagliflozina 10 mg, 25 mg o placebo. En los tres subgrupos de medicamentos, en los pacientes tratados con empagliflozina se redujo el riesgo de nefropatía incidente y progresión de la misma. Por ejemplo, en el grupo IECA/ ARA II el riesgo de la insuficiencia renal aguda empeoró, pero las tasas de incidencia fueron más bajas en los que al azar se les había asignado tratamiento con empagliflozina²⁵.

V. CONCLUSIÓN

1. Los ISGLT2 son fármacos que disminuyen los eventos cardiovasculares mayores, entre los que destacan:
 - a. Menor tasa de infarto agudo de miocardio.
 - b. Menor tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca.
 - c. Menor tasa de eventos de muerte de causa cardiovascular.
2. Dapagliflozina previene de muerte por eventos cardiovasculares e insuficiencia cardíaca en pacientes cardiopatas con fracción de eyección reducida.
3. Los ISGLT2 disminuyen la progresión de la enfermedad renal crónica:
 - a. Mejora la tasa de filtrado glomerular.
 - b. Disminuye las cifras de creatinina sérica.
 - c. Disminuye el nivel de albúmina en orina.
 - d. Disminuye la progresión a diálisis o trasplante renal.
 - e. Disminuye la tasa de mortalidad de causa renal.

V.I. APLICABILIDAD A LA PRÁCTICA CLÍNICA.

El uso de este fármaco puede suponer una revolución para pacientes con enfermedad cardíaca o enfermedad renal crónica, con potencial para ayudar a

frenar su progresión y disminuir el número de eventos adversos. Puede que sea un fármaco en potencia para pacientes con cardiopatía o nefropatía aun cuando no presenten diabetes ya que se ha visto claros beneficios con su uso.

V.II. VALORACIÓN ECONÓMICA.

Este fármaco supone un avance en la disminución de complicaciones médicas que suponen un alto gasto económico por lo que podría analizarse en nuevos ensayos clínicos aleatorizados el ahorro que supone el uso de ISGLT2 con la disminución de estancia hospitalaria, disminución de nuevos pacientes que entran en diálisis, etc.

El estudio no cuenta con ninguna fuente de financiación externa.

Gastos de personal:

No se han realizado cálculos sobre el gasto del personal. La autora y tutora asumirán su participación en el estudio como parte de su actividad laboral habitual en el Servicio de Atención Primaria y docente en la Universidad de Elche.

Gastos de ejecución:

No se han realizado cálculos sobre gastos en la ejecución. Los aparatos y materiales necesarios (sistema informático con acceso libre para profesionales a artículos de interés científico) para llevar a cabo la revisión están presentes, disponibles para su uso en el centro de salud.

Habrá que tener en cuenta los gastos en fotocopias de los artículos extraídos y el coste del seguro de responsabilidad civil necesario para ejercer.

Otros gastos:

Se contemplan los costes de inscripción y asistencia al congreso nacional y/o internacional para la comunicación de resultados, así como gastos de publicación de los resultados.

Presupuesto	Gasto (€)
Gasto de personal	0
Gasto de Ejecución	0
Fotocopias de estudios	200
Seguro de responsabilidad civil	1500

Inscripción al Congreso Nacional	780
Inscripción al Congreso Internacional	450
Gastos de publicación	1000
Total	3930

V.III. ASPECTOS ÉTICOS.

Declaro que en este artículo se respetan las normativas en materia de bioética:

- Declaración de Helsinki:
http://www.inb.unam.mx/bioetica/documentos/declaracion_helsinki.pdf
- Informe Belmont:
<http://www.pcb.ub.edu/bioeticaidret/archivos/norm/InformeBelmont.pdf>
- Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica
<http://www.boe.es/boe/dias/2007/07/04/pdfs/A28826-28848.pdf>

V.IV.DECLARACIÓN DE INTERÉS

No existe relación entre la autora y ninguna entidad financiera que pueda dar lugar a ningún conflicto de interés.

VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Dalama B, Mesa J. New oral hypoglycaemic agents and cardiovascular risk. Crossing the metabolic border. 2016; 69 (11):1088-1097.
2. Merovci A, Solis C, Daniele G, Eldor R, Fiorentino T, Tripathy et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. J Clin Invest. 2014;124:509-14.
3. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. J Clin Invest. 2014;124:499-508.
4. Plosker G. Canagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. Drugs. 2014;74:807-24.
5. Kaplinsky E. DAPA-HF trial: dapagliflozin evolves from a glucose-lowering agent to a therapy for heart failure. Drugs Context. 2020;28:9.

6. Masuda D, Yamashita S. Postprandial glucose and triglyceride increases along with the endothelial malfunction were attenuated by the administration of SGLT2 inhibitor, empagliflozin. *J AtherosclerThromb*, 2020; 27:000-000.
7. Swada T, Uzu K, Hashimoto N, Onishi T, Takaya T, Shimane A, Taniguchi Y et al. Empagliflozin's Ameliorating Effect on Plasma Triglycerides: Association with Endothelial Function Recovery in Diabetic Patients with Endothelial Function Recovery in Diabetic Patients with Coronary Artery Disease. *J ArtherosclerThromb*, 2020; in press.
8. Zainordin NA, Hatta SFWM, Mohamed S, Rahman TA, Ismail N, Ismail Z, Abdul Ghani R. Effects of dapagliflozin on endothelial dysfunction in type 2 diabetes with established ischemic heart disease (EDIFIED). *J Endocr Soc*. 2019;4(1):bvz017
9. Wei D, Liao L, Wang H, Zhang W, Wang T, Xu Z. Canagliflozin ameliorates obesity by improving mitochondrial function and fatty acid oxidation via PPAR α in vivo and in vitro. *Life Sci*. 2020: 117414.
10. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Extraglycemic effects of SGLT2 inhibitors: a review of the evidence. *Diabetes MetabSyndrObes*. 2020;13:161-74.
11. Packer M. Autophagy stimulation and intracellular sodium reduction as mediators of the cardioprotective effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *European Journal of Heart Failure*. 2020 doi: 10.1002/ejhf.1732
12. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, Matthews DR et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicina*. 2017; 377(7):644-57.
13. Matthews DR, Li Q, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Desai M et al. Effects of canagliflozin on amputation risk in type 2 diabetes: the CANVAS program. *Diabetologia*. 2019;62(6):926-38.
14. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoy S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-2306.

15. Wiviott S, Raz I, Bonaca M, Mosenzon O, Kato E, Cahn A, Silverman M et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 380(4):347-57.
16. Tanaka H, Soga F, Tatsumi K, Mochizuki Y, Sano H, Toki H, Matsumoto K et al. Positive effect of dapagliflozin on left ventricular longitudinal function for type 2 diabetic mellitus patients with chronic heart failure. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):6.
17. Wan N, Fujisawa Y, Kobara H, Masaki T, Nakano D, Rahman A, Nishiyama A. Effects of an SGLT2 inhibitor on the salt sensitivity of blood pressure and sympathetic nerve activity in a nondiabetic rat model of chronic kidney disease. *Hypertens Res*. 2020. Doi10.1038/s41440-020-0410-8.
18. Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia*. 2018;61(19):2098-107.
19. Bae JH, Park E, Kim SG, Hahn S, Kim NH. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on renal outcomes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* 2019;9(1):13009.
20. Zelniker TA, Raz I, Mosenzon O, Dwyer JP, Heerspink H, Cahn A, Im K et al. Effect of dapagliflozin on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes according to baseline renal function and albuminuria status: insights from DECLARE-TIMI58. *European Heart J*. 2019; 40(Suppl 1), p. 54: abstract 192.
21. Neuen BL, Jardine MJ, Perkovic V. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition: which patient with chronic kidney disease should be treated in the future? *Nephrol Dial Transplant*. 2020;25(Supplement_1):i48-i55.
22. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, Von Eynatten M, Mattheus Johansen OE et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in Type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323–334.

23. Shivakumar O, Sattar N, Wheeler DC. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor effects on cardiovascular outcomes in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(Supplement_1):i43-i47.
24. House A, Wanner C, Sarnak MJ, Piña IL, McIntyre CW, Komenda P, Kasiske BL et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int*. 2019;95(6):1304-1317.
25. Mayer G, Wanner C, Weir M, Inzucchi S, Koitka A, Hantel S, Von Eynatten M et al. Analysis from the EMPA-REG OUTCOME trial indicates empagliflozin may assist in preventing the progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes irrespective of medications that alter intrarenal hemodynamics. *Kidney International*. 2019;96(2):489-504.



ANEXO I

APROBACIÓN PARA TUTORIZACIÓN ALUMNO-TUTOR

CURSO 2019-2020

Máster de investigación en Atención Primaria

DATOS PERSONALES DEL ESTUDIANTE:

Nombre y apellidos: M^a de las Mercedes Sánchez Fernández

D.N.I.: 77854138N

Domicilio, CP y población: Avda. Luis de los Reyes N^o 32 CP 30180 Bullas (Murcia)

Correo electrónico: mariamercedes.93@hotmail.com

Titulación: Grado en Medicina

Teléfono: 616640187

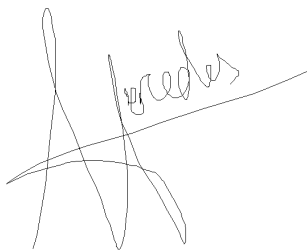
SOLICITA, la asignación de la aprobación del tutor:

(DATOS PERSONALES DEL TUTOR/TUTORES)

Nombre y apellidos: Ana María Cebrián Cuenca

Correo electrónico: anicebrian@gmail.com

Fecha y firma del estudiante



Firma del tutor/tutores



ANEXO II
SOLICITUD DE CONVOCATORIA TFM
CURSO 2019-2020

Titulación: Máster de investigación en Atención Primaria

DATOS PERSONALES DEL ESTUDIANTE:

Nombre y apellidos: M^a de las Mercedes Sánchez Fernández

D.N.I.: 77854138N

TÍTULO TFM: Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT2) en diabetes mellitus tipo 2.

DATOS PERSONALES DEL TUTOR:

Nombre y apellidos: Ana M^a Cebrián Cuenca

EL ALUMNO SOLICITA LA PRESENTACIÓN DEL TFM EN LA CONVOCATORIA DE: (MARCA CON UNA X)

- **ORDINARIA SEMESTRE 2 (JULIO) X**
- **EXTRAORDINARIA SEMESTRE 2 (SEPTIEMBRE)**

Fecha y firma del estudiante

Firma del tutor/tutores



MODELO DE AUTORIZACIÓN PARA EL DEPÓSITO DE TRABAJOS
ACADÉMICOS

TRABAJO FIN DE GRADO Y TRABAJO FIN DE MÁSTER

Documento de cesión de derechos y autorización para la difusión de trabajos
académicos a favor de la Universidad Miguel Hernández de Elche

D./D.ª María de las Mercedes Sánchez Fernández
DNI/NIF, NIE o pasaporte 77854138N Nacionalidad Española
Domicilio Alda. Luis de los Reyes N.º 32 Localidad Bullas (Murcia)
País España e-mail mariamercedes.93@hotmail.com

En calidad de: Autor / coautor. En caso de varios autores, especificar:

AUTORA

1. Cede, con carácter no exclusivo, en virtud del presente documento, a la Universidad Miguel Hernández los derechos de reproducción, distribución, comunicación pública y transformación sobre la obra titulada:

LOS INHIBIDORES DEL CO-TRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2
(SGLT2) EN DIABETES MELLITUS TIPO 2

con la finalidad de que sea custodiado por la biblioteca de Campus San Juan Alicante de la UMH, y depositado en el repositorio institucional RediUMH de acceso abierto. En ningún caso esta autorización implica una cesión en exclusiva de los derechos de explotación del autor sobre la obra ni impide la explotación normal de la obra a través de las formas habituales.

2. Mediante la presente cesión, se autoriza a la Universidad Miguel Hernández a adaptar la obra en la medida que sea necesario para ponerla a disposición electrónica a través de Internet o a cualquier otra tecnología susceptible de adscripción a Internet, así como incorporar 'marcas de agua' o cualquier otro sistema de seguridad en el formato electrónico del trabajo académico. NO se autoriza a realizar ninguna modificación sobre el contenido.

3. El autor declara que es el legítimo propietario de los derechos de explotación de la obra cuya cesión concede con este documento. Si el Trabajo objeto de custodia incluye obras de las cuales el autor/es no es el propietario de los derechos de explotación (fotografías, dibujos, textos, etc.), se declara mediante el presente documento que ha obtenido el permiso sin restricción del titular correspondiente para conceder la presente autorización. En caso de NO haberse obtenido estos permisos el Trabajo tendrá que ser depositado sin las obras (fotografías, dibujos, textos, ect.)

4. El autor se responsabiliza de la veracidad de los datos así como de la originalidad de la/s obra/s y del goce en exclusiva de los derechos cedidos.

5. La Universidad, sin perjuicio de cualquier otro derecho que pueda corresponderle, podrá rescindir unilateralmente la presente cesión en caso de que un tercero haga prevalecer cualquier derecho sobre todo o parte del trabajo académico. En caso de la existencia de cualquier reclamación de un tercero relacionada con la obra, la Universidad quedará exenta de toda responsabilidad.

6. Esta cesión posee carácter gratuito y tendrá eficacia a nivel mundial. Asimismo, esta cesión tendrá la duración correspondiente al periodo legalmente establecido hasta el paso de la/s obra/s al dominio público.

7. El Trabajo Fin de Grado o Trabajo Fin de Máster quedará depositado en el repositorio institucional RediUMH protegiendo los derechos de autor del trabajo mediante licencia Creative Commons bajo las siguientes condiciones:



Reconocimiento — Debe reconocer adecuadamente la autoría, proporcionar un enlace a la licencia o indicar si se han realizado cambios. Puede hacerlo de cualquier manera razonable, pero no de una manera que sugiera que tiene el apoyo del licenciador o lo recibe por el uso que hace.



NoComercial — No puede utilizar el material para una finalidad comercial.



SinObraDerivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

8. En cualquier caso, en el repositorio institucional RediUMH de acceso abierto se mantendrá la mención de la autoría y se prohibirá el uso de la obra con fines comerciales, excepto con fines de Investigación y docencia.

9. La Universidad no garantiza ni asume ninguna responsabilidad por la forma y manera como los usuarios hagan uso del posterior trabajo académico.

10. El presente documento se registrará de conformidad con la legislación española en todas aquellas situaciones y consecuencias no previstas en forma expresa en el presente acuerdo y, en concreto, de acuerdo con las prescripciones de la legislación española sobre propiedad intelectual vigente (RDL 1/1996, de 12 de abril) y demás legislación aplicable.

En Murcia, a 09 de Junio de 2020.

Fdo. El autor/a

