

El papel del riñón en la homeostasis de la glucosa y drogas de acción renal en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

José Ildefonso Arocha Rodulfo*, Pablo Amair**, Daniel Marantes***, Trina Navas Blanco****

Resumen

Los riñones contribuyen a la homeostasis de la glucosa a través de varios mecanismos, incluyendo la gluconeogénesis, utilización y reabsorción de la glucosa a partir del filtrado glomerular. Bajo condiciones fisiológicas normales, la glucosa filtrada es casi totalmente reabsorbida en el epitelio de las células tubulares; en consecuencia, no aparece glucosa en la orina. El transporte de glucosa dentro de las células epiteliales del túbulo se cumple gracias a cotransportadores activos glucosa-sodio (SGLT), una familia de proteínas dependientes de adenosin trifosfato (ATP) involucradas en el transporte de glucosa contra un gradiente de concentración con carga simultánea de sodio, igualmente en contra gradiente. La mayoría de la glucosa filtrada es reabsorbida por medio del SGLT2, un transportador de baja afinidad pero elevada capacidad localizado, predominantemente, en el segmento S1 del tubo contorneado proximal. Por largo tiempo la inhibición del SGLT2 ha sido considerada como un abordaje terapéutico potencial de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), ya que al prevenir la reabsorción de glucosa por los túbulos renales promueven su excreción renal y descienden los valores de la glucemia. Los datos en humanos indican que los inhibidores de SGLT2 representan una estrategia novedosa y efectiva para controlar las cifras de glucemia en los pacientes con DM2. El recién publicado estudio EMPA-REG OUTCOME diseñado para examinar los desenlaces cardio-

vasculares con empagliflozina en sujetos con DM2 y enfermedad cardiovascular coexistente mostró beneficios tempranos, los cuales se mantuvieron durante el período de observación.

Palabras clave: empagliflozina; inhibidores del cotransportador 2 sodio-glucosa (SGLT2); diabetes mellitus tipo 2; desenlaces cardiovasculares.

Abstract

Kidney role in the glucose's homeostasis and drugs of renal action in the treatment of type 2 diabetes mellitus

The kidneys contribute to glucose homeostasis through several mechanisms, including gluconeogenesis, glucose use, and glucose reabsorption from the glomerular filtrate. Under normal physiological conditions, this filtered glucose is almost completely reabsorbed by renal tubular epithelial cells; thus, there is no glucose in urine. The transport of glucose into renal tubular epithelial cells is mediated by active cotransporters, the SGLT, a family of ATP-dependent proteins involved in the transport of glucose against a concentration gradient with simultaneous transport of Na⁺ down a concentration gradient. Most of the filtered glucose is reabsorbed through SGLT2, a low-affinity high-capacity transporter located predominantly in the S1 segment of the renal proximal tubule. Inhibition of SGLT2 has long been regarded as a potential treatment approach for hyperglycemia during T2DM, as they prevent glucose reabsorption from renal tubules, thereby promoting urinary glucose excretion and decreasing plasma glucose levels. Current data in humans indicate that SGLT2 inhibitors represent an effective and novel strategy to control the plasma glucose concentration in patients with T2DM. The recently published

* Sociedad Venezolana de Cardiología

** Sociedad Venezolana de Nefrología

*** Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

**** Sociedad Venezolana de Medicina Interna

EL PAPEL DEL RIÑÓN EN LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA Y DROGAS DE ACCIÓN RENAL EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

EMPA-REG OUTCOME trial, which assessed cardiovascular outcomes with empagliflozin therapy in persons with type 2 diabetes mellitus and coexisting cardiovascular disease showed that the benefits were noted early and continued throughout the study.

Key words: *empagliflozin; sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors; type 2 diabetes mellitus; cardiovascular outcomes.*

Introducción

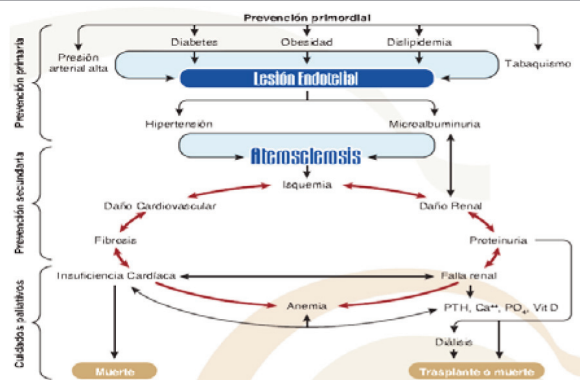
Más allá de ser un órgano conocido para la formación y excreción de la orina, el riñón posee otras funciones complejas, como aquella que contribuye al equilibrio hormonal del organismo por su capacidad de sintetizar diversas sustancias con efecto local y/o sistémico y papel fundamental en la homeostasis cardiovascular. Múltiples estudios en pacientes de alto riesgo cardiovascular y algunos de base poblacional han mostrado una relación entre la función renal disminuida, evaluada tanto por cifras elevadas de creatinina como por el descenso de la Tasa De Filtración Glomerular (TFG) estimada, y la morbilidad y mortalidad global y de origen cardiovascular⁽¹⁾. Este hecho es evidente desde reducciones sólo ligeras de la función renal y se incrementa de forma continua a medida que se intensifica el deterioro renal. Esta misma relación se ha demostrado con los niveles de excreción urinaria de albúmina, incluso desde cifras consideradas hasta ahora como fisiológicas.

De hecho, las evidencias basadas en decenas de publicaciones de esta naturaleza han servido para que las pautas de tratamiento de la HTA hayan incluido a la albuminuria y a la TFG estimada <60 mL/min como factores de riesgo cardiovascular de primer orden^(2,3).

En cuanto a la integración cardiovascular-renal, el punto más importante que conviene destacar es el relacionado a la presión, flujo y resistencia, variables que a su vez modulan la presión arterial y el flujo sanguíneo y cuya homeostasis se cumple principalmente con la participación del sistema renina angiotensina aldosterona^(4,5). Además, los mayores factores de riesgo para el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares como: hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, obesidad y taba-

quismo son también los principales productores de daño renal o de aceleración de la progresión de la enfermedad renal; igualmente, la mayoría de las clases terapéuticas utilizadas en el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular también generan protección renal. De allí que se ha propugnado el concepto del continuo cardiorenal⁽⁶⁾ para fomentar no solo la protección cardiovascular sino también la renal (**Figura 1**).

Figura 1. Continuo cardiorenal⁽⁶⁾. Interacción de los factores de riesgo cardiovascular con la función renal



PTH: Parathormona; Ca²⁺: Calcio; PO₄: fosfato; Vit D: vitamina D. Amair P, Arocha I. 2006

De allí que la interrelación corazón – riñón constituye una realidad fisiopatológica y clínica con múltiples factores etiológicos comunes y complicaciones que interactúan entre sí, por lo que su integración en el continuo cardiorenal permite comprender la necesidad del control y tratamiento de los factores de riesgo comunes e intervenir desde las etapas más tempranas (prevención primordial y prevención primaria) para evitar el desarrollo y progresión del daño cardiovascular y renal, especialmente en los subgrupos de mayor riesgo como la población mayor de 60 años, los diabéticos, los hipertensos y los sujetos con obesidad.

Riñón y homeostasis de la glucosa

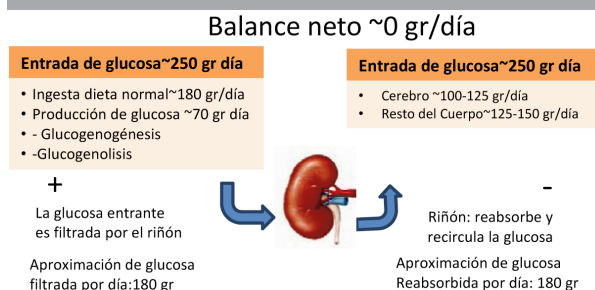
Históricamente, el riñón no se ha considerado como un órgano involucrado en la homeostasis de la glucosa. Sin embargo, ahora entendemos que desempeña un papel importante en esta función a través de: **1)** la gluconeogénesis, y **2)** la filtración glomerular y reabsorción de la glucosa en los túbulos contorneados proximales⁽⁷⁾.

Con una mayor comprensión de los mecanismos renales incursos en el balance de la glucosa y

con las probabilidades de manipular ese sistema, el riñón desempeña un papel clave en el tratamiento de la hiperglucemia.

Filtración y reabsorción renal de la glucosa: Los glomérulos de un adulto sano filtran aproximadamente 180 g de glucosa cada día^(7,8). En circunstancias normales, casi toda esta glucosa se reabsorbe y menos del 1% se excreta en la orina⁽⁹⁾. La reabsorción de glucosa a partir de los túbulos es un proceso de múltiples pasos con participación de varios mecanismos de transporte. Una vez filtrada en el túbulo, deberá ser transportada fuera del mismo, a través de las células epiteliales tubulares, y después, a través de la membrana basolateral, hacia el capilar peritubular. Bajo condiciones óptimas, cuando la carga de glucosa tubular es de aproximadamente 120 mg/min o menos, no se pierde la glucosa en la orina. Sin embargo, cuando dicha oferta excede, aproximadamente, los 220 mg/min (el denominado «umbral de glucosa»), se hace presente la glucosuria (**Figura 2**).

Figura 2. Homeostasis de la glucosa en sujetos sanos^(1,2,7,10)



El valor de glucosa en sangre necesario para proporcionar dicha carga tubular no es un valor establecido en los seres humanos, sino un rango. Un estudio de evaluación de este proceso comunicó que la concentración de glucosa en sangre necesaria para superar el umbral de la glucosa tubular osciló entre 130 y 300 mg/dL. Además, el estudio encontró una relación entre la edad y un aumento en los valores del umbral⁽¹¹⁾

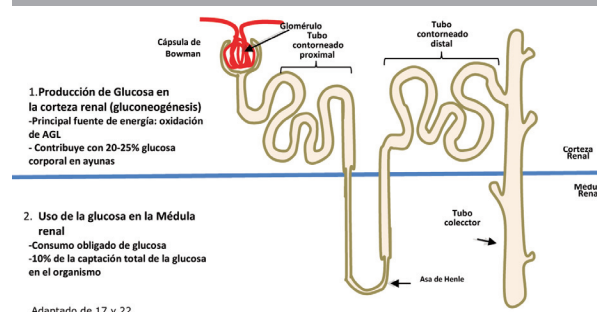
Los mecanismos del compromiso renal en la homeostasis de la glucosa, comprenden fundamentalmente^(7,12):

- a. Liberación de glucosa a la circulación vía gluconeogénesis
- b. Captación de glucosa por el tejido renal para satisfacer los requerimientos energéticos.

- c. Reabsorción de glucosa a la altura del tubo contorneado proximal.

Con relación a la utilización de glucosa, el riñón se puede conceptualizar como dos órganos separados, donde la degradación ocurre en la médula renal y la liberación se limita a la corteza (**Figura 3**).

Figura 3. Mecanismos renales en la homeostasis de la glucosa^(7,12)



Ambas actividades está separadas como resultado de las diferencias en la distribución de ciertas enzimas a lo largo del nefrón. Así, en las células de la médula que, al igual de las neuronas centrales son usuarias obligadas de glucosa, poseen sistemas enzimáticos de fosforilación y de actividad glucolítica y en consecuencia pueden acumular glucógeno. Sin embargo, carecen de la glucosa-6-fosfato y otras enzimas gluconeogénicas y por lo tanto son incapaces de secretar glucosa en la circulación. Por el contrario, las células de la corteza poseen tales enzimas y en consecuencia liberan glucosa en la circulación, aunque debido a su poca capacidad de fosforilización no pueden sintetizar glucógeno.

La magnitud de la liberación renal de glucosa en humanos no está clara, aunque se estima que sea responsable de cerca del 40% de toda la gluconeogénesis⁽¹¹⁾ y en consecuencia los riñones tienen un papel protagónico en la homeostasis de la glucosa tanto en condiciones normales como fisiopatológicas.

Por otra parte, en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) la liberación renal de glucosa se incrementa tanto en el estado postprandial como postabsorción, indicando la contribución de los riñones a la hiperglucemia.

El 90% de la glucosa filtrada se reabsorbe por la alta capacidad del transportador SGLT2 en el segmento contorneado del túbulo proximal, y el 10%

EL PAPEL DEL RIÑÓN EN LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA Y DROGAS DE ACCIÓN RENAL EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

restante se reabsorbe por el transportador SGLT1 en el segmento recto del túbulo proximal descendente^(7,8). El resultado es que no aparece glucosa en la orina (**Figura 2**).

En modelos animales de diabetes tipo 1 (DM1) y DM2, la capacidad renal Máxima de Reabsorción Tubular (Tm) de la glucosa es mayor⁽¹³⁾. En personas con DM1, Mogensen y colaboradores⁽¹⁴⁾ han demostrado que la Tm de la glucosa está incrementada. En los pacientes con diabetes tipo 2 se han publicado resultados contradictorios.

Clínicamente, la causa más frecuente de glucosuria es la diabetes. Por tanto, los pacientes no excretan glucosa en la orina hasta que su concentración de glucosa en la sangre es superior a 180 mg/dL, lo que no ocurre en los sujetos normoglucémicos.

Papel del transportador sodio-glucosa: el primer paso en la reabsorción de la glucosa de la orina implica el transporte activo de glucosa desde los túbulos a los capilares peritubulares a través de las células epiteliales tubulares^(7,8,15). Esto se logra con la familia de Cotransportadores Sodio-Glucosa (SGLT por sodium-glucose co-transporters), la cual incluye una gran variedad de proteínas de membrana que actúan en el transporte de glucosa, aminoácidos, vitaminas, iones y osmolitos a través de la membrana del borde «en cepillo» de los túbulos renales proximales, así como el epitelio intestinal^(7,8,15).

El SGLT1 es un transportador de baja capacidad y de alta afinidad. Se encuentra principalmente en el tracto gastrointestinal, pero también se puede encontrar en el segmento S3 del túbulo proximal renal. Aunque el SGLT1 es el transportador clave de la absorción de glucosa en el tracto gastrointestinal, su impacto en el riñón es menos importante; representa alrededor del 10% de la reabsorción de la glucosa. Esto ha sido de algún interés farmacológico porque el bloqueo de este transportador, teóricamente, atenuaría la absorción gastrointestinal de glucosa y ofrece un método efectivo para inducir la pérdida de peso o reducir la hiperglucemia posprandial. Por el contrario, el SGLT2 es un transportador de gran capacidad y de baja afinidad, con predominio renal.

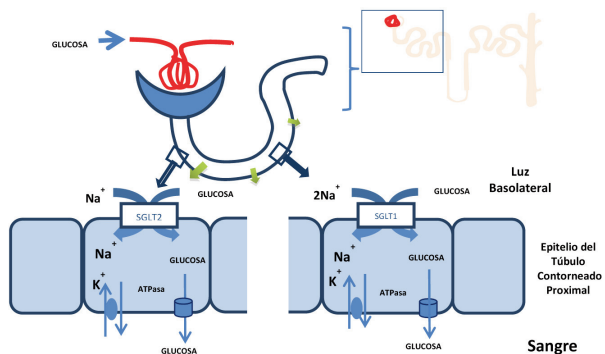
Un tercer miembro de esta familia, el SGLT3, se encuentra ampliamente en el músculo esquelético y

el sistema nervioso y se cree que no es un transportador de glucosa, sino que actúa como sensor⁽¹⁶⁾.

Aunque se han identificado otros miembros de esta familia (SGLT4, SGLT5 y SGLT6), su función en humanos se desconoce en estos momentos⁽¹⁶⁾.

En consecuencia, el SGLT2 es el de mayor importancia funcional en el riñón ya que se encuentra en una densidad relativamente alta en el segmento S1 (el segmento inicial) del túbulo proximal y transporta glucosa aprovechando el gradiente de energía de la reabsorción de sodio en el filtrado tubular^(9,16). Este proceso recibe el nombre de transporte activo secundario y es impulsado por el gradiente electroquímico de sodio en el filtrado tubular (**Figura 4**). Esto explica por qué este transportador, que se encarga del 90% de la reabsorción de la glucosa en el riñón, se ha convertido en centro de gran interés en el ámbito de la diabetes.

Figura 4. Reabsorción de glucosa en el túbulo contorneado proximal⁽¹⁷⁾



Bajo condiciones fisiológicas, el riñón reabsorbe toda la glucosa filtrada. Esto ocurre gracias al cotransportador 2 sodio-glucosa (SGLT2) en la parte inicial del tubo contorneado proximal (TCP), el cual reabsorbe la mayor parte de la carga de glucosa filtrada y al SGLT1 en la región más distal del TCP, donde se reabsorbe cualquier remanente de glucosa.

Adaptado de 17

Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la DM2

La mayoría de los agentes antihiperglucemiantes disponibles para el tratamiento de la DM2 poseen mecanismos de acción que son dependientes de la insulina, es decir, bien porque estimulan su producción (sulfonilureas, glinidas, miméticos de la incretina e inhibidores de la DPP-4), mejoran la sensibilidad a la insulina (tiazolidinedionas, biguanidas) o directamente aumentan su concentración

endógena (insulinas basales y prandiales). En la medida que se deteriora la función de la célula beta, se requiere de la terapia combinada para controlar efectivamente la glucemia. Más aún, algunos agentes antihiper glucemiantes están asociados con eventos adversos como la ganancia de peso y la hipoglucemia.

Disponemos cada vez de más y mejores fármacos, aunque el tratamiento farmacológico antihiper glucemiante debe ser personalizado, considerando los valores de Hemoglobina Glucosilada (HbA1c), la relación riesgo/beneficio, la duración de la afección, el riesgo de hipoglucemia, los cambios en el peso corporal y el estado cardiovascular, entre otros factores.

No tenemos el hipoglucemiante ideal y no debemos olvidar que, junto al control de la hiper glucemia, el tratamiento precoz e intensivo de la dislipidemia y de la hipertensión arterial es fundamental en la prevención cardiovascular del paciente con DM2.

Un abordaje novedoso lo representa la reducción de la reabsorción renal de glucosa a través de la inhibición del SGLT2 el cual es responsable de la mayor proporción de la glucosa reabsorbida en el túbulo proximal^(17,18). Al reducir esta capacidad de reabsorber la glucosa filtrada, esta clase de fármacos incrementa la excreción del exceso de glucosa en la orina con la consecuente disminución de la glucemia. Por consiguiente, si la glucosuria ha sido considerada como un indicador de hiper glucemia sistémica, esta percepción necesita modificarse en los pacientes tratados con inhibidores de SGLT2, donde la glucosuria es una señal del efecto deseable del tratamiento^(17,18).

Sin embargo, más allá de las acciones del control glucémico, la inhibición de la absorción de glucosa en el tubo proximal vía SGLT-2, tiene efectos significativos directos para atenuar la hiperfiltración y reducir la hipertrofia renal. El incremento en el suministro distal de sodio también puede actuar para suprimir el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) intrarrenal, aunque su actividad sistémica puede incrementarse ligeramente debido a la diuresis osmótica. La disminución de la reabsorción proximal de glucosa también protege a la célula tubular de la exposición al exceso de la misma y al incre-

mento de las especies reactivas de oxígeno inducido por esta sustancia, aunque la significación de este evento todavía no está aclarada. Por otro lado, la oferta distal de glucosa luego de la inhibición del SGLT-2 puede incrementar el depósito de glucógeno. Algunos estudios en modelos experimentales, así como análisis posteriores de estudios clínicos han demostrado reducciones significativas en la excreción de albúmina; no se conoce bien si ello refleja renoprotección o es simplemente el resultado de los cambios en la hemodinámica intraglomerular⁽¹⁹⁾.

En comparación con placebo, los inhibidores de SGLT2 reducen la cifra de HbA1c en, promedio, de 0,5% a 0,8% cuando se emplean como monoterapia o terapia asociada. Las ventajas de esta clase de droga incluyen: pérdida modesta de peso (aproximadamente 2 kg), riesgo bajo de hipoglucemia y disminución de la presión arterial en cerca de 4 mmHg para la sistólica y 2 mmHg para la diastólica (**Figura 5**). Estas características hacen apropiada esta clase terapéutica para la combinación, particularmente en los obesos, hipertensos y en aquellos propensos a la hipoglucemia.



Adaptado de 18,20,21

La información de la eficacia clínica disponible actualmente, documentó el uso de los inhibidores de SGLT2 como terapia añadida a metformina, insulina, inhibidores de la dipeptil-dipeptidasa 4 (DPP-4) o tiazolidinedionas; aunque también pueden jugar algún papel en la monoterapia en aquellos pacientes intolerantes a la metformina debido a la ocurrencia de eventos adversos gastrointestinales⁽²²⁾.

EL PAPEL DEL RIÑÓN EN LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA Y DROGAS DE ACCIÓN RENAL EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Los datos provenientes de estudios clínicos indican que los compuestos de esta clase tienen una capacidad similar para mejorar el control de la glucemia con un bajo riesgo de hipoglucemia, junto a la promoción del descenso de la presión arterial y pérdida del peso corporal. Por supuesto que por sus propiedades hacen posible integrarse en la triple terapia (por ej., metformina, inhibidor de DPP4 e inhibidor de SGLT2) con el beneficio añadido de la reducción de peso y la ausencia de hipoglucemia⁽²²⁾.

También se ha reportado el efecto de la inhibición de SGLT2 sobre la función de la célula beta y mejoría de la sensibilidad a la insulina. Los datos provenientes de un estudio utilizando un modelo animal de DM2 resistente a insulina mostraron un descenso sostenido de la glucosa con dapagliflozina, mejorando la sensibilidad a la insulina y la función y morfología de las células pancreáticas⁽²³⁾, sugiriendo que la reducción de la hiperglucemia con este compuesto, a través de mecanismos no dependientes de la insulina, pueden mejorar los defectos fundamentales presentes en la DM2.

Entre las limitaciones de estos fármacos se encuentra la elevada frecuencia de las infecciones micóticas genitales y entre las reacciones adversas se cuentan infecciones del tracto urinario, hipotensión, mareos y empeoramiento de la función renal. Deben emplearse con cautela en los ancianos (por los eventos adversos) y no deben ser utilizados en pacientes con enfermedad renal crónica debido a la disminución o carencia de eficacia⁽²⁰⁻²²⁾.

Estudio EMPA-REG OUTCOME⁽²⁴⁾

En este ensayo se examinaron los efectos de empagliflozina (10 y 25 mg) o placebo, sumados a las medidas del cuidado estándar óptimo, sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular en 7020 pacientes con DM2 y riesgo cardiovascular elevado definido por eventos clínicos previos bajo un diseño doble ciego, aleatorio, controlado con placebo hasta la ocurrencia de eventos en 691 pacientes⁽²⁴⁾. El punto final primario fue definido como muerte de causa cardiovascular, infarto o ictus no fatal.

Todos los pacientes tenían enfermedad cardiovascular establecida, HbA1c >7,0% y TFGe >30 mL/min/1,73 m². La duración media del tratamiento fue de 2,6 años y de 3,1 años la mediana del tiempo de observación.

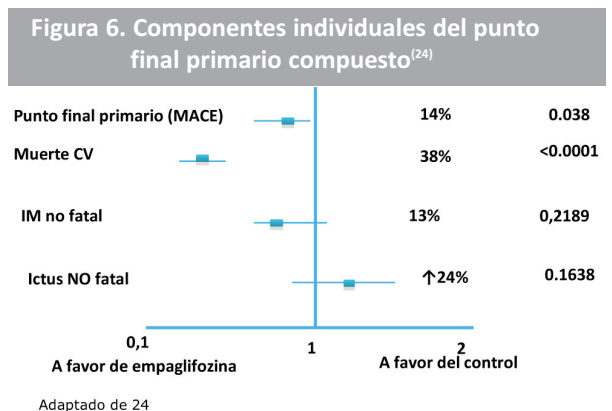
Aunque el estudio fue diseñado como de no inferioridad, los resultados demostraron la superioridad de la empagliflozina, ya que el punto final primario fue alcanzado por el 10,5% de los pacientes tratados frente al 12,1% en el grupo placebo (hazard ratio (HR) 0,86; IC 95%, 0,74-0,99; p=0,04 para superioridad).

Por demás, el efecto sobre el punto final primario fue de aparición muy temprana, lo cual indica que el mecanismo de beneficio de esta droga no está relacionado a cambios ateroscleróticos, al mejor control de la presión arterial o de la glucemia.

Los pacientes que recibieron empagliflozina tuvieron porcentajes significativamente más bajos que el brazo placebo, definidos por la reducción de riesgo relativo en:

- 38% por muerte por causa cardiovascular (3,7% vs 5,9%);
- 32% por muerte por cualquier causa (5,7% vs 8,3%);
- 35% en hospitalización por insuficiencia cardíaca (2,7% vs 4,1%).

No hubo diferencias significativas en las tasa de infarto de miocardio o ictus no fatal, lo cual sugiere que el principal responsable en la menor incidencia de MACE fue la disminución de la mortalidad cardiovascular (**Figura 6**).

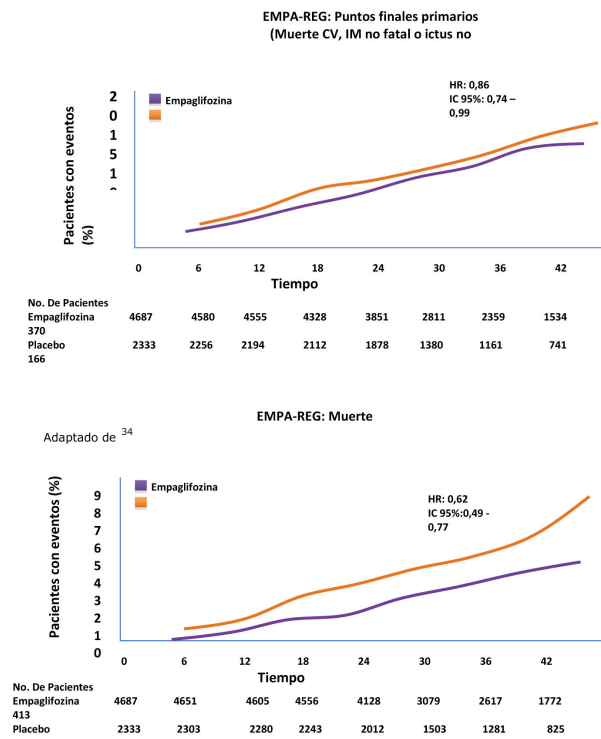


Es necesario destacar que tales beneficios fueron observados en una cohorte con óptima cobertura terapéutica: 80% con inhibidores del sistema renina angiotensina, estatinas en el 75% de los participantes y 60% con betabloqueadores.

Uno de los resultados más inesperados fue que en la población de pacientes con enfermedad CV

establecida, el tratamiento con empagliflozina redujo el riesgo de muerte por causa cardiovascular y dicho beneficio se hizo evidente en a los pocos meses del estudio y mantuvo su efecto durante el curso del mismo (Figura 7).

Figura 7. Aparición de los desenlaces cardiovasculares en el tiempo del estudio⁽²⁴⁾



En los análisis posteriores de subgrupo, se han comunicado los relativos al impacto renal y a los desenlaces en los pacientes con IC al ingreso, resumidos a continuación:

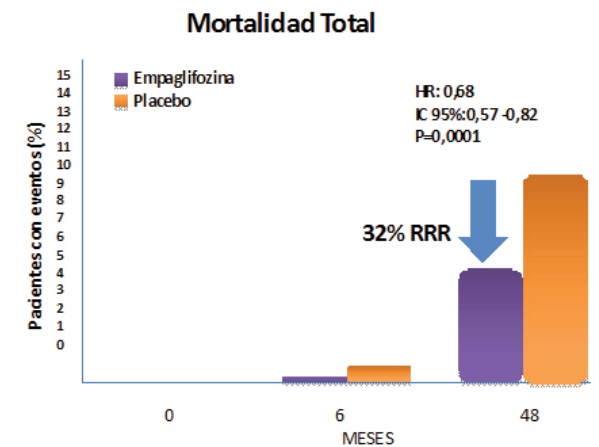
- Como punto final renal compuesto predefinido, se definió la duplicación de la cifra de creatinina, la enfermedad renal terminal o muerte por causa renal⁽²⁵⁾. Los resultados fueron igualmente impresionantes como los revelados en la población global del estudio: Los pacientes con TFG estimada <60 mL/min aleatorizados a empagliflozina experimentaron una reducción significativa en el punto final del 46% (HR 0.54, IC 95% 0,4-0,75 p=0,0002). Igualmente, el agravamiento de nefropatía de nuevo inicio más los desenlaces ya mencionados fue 39% menor en los tratados con la droga activa (HR 0,61; IC 95%

0,53-0,7). Sin embargo, lo más llamativo fue que el impacto de la empagliflozina sobre los puntos finales primarios del estudio no se disminuyó en los pacientes con ERC en comparación a aquellos sin ERC (MACE HR 0,88; muerte CV HR 0,78; IC HR 0,59; mortalidad por cualquier causa HR 0,80; no hubo indicios de infarto del miocardio o ictus no fatal).

- En otro análisis de subgrupo⁽²⁶⁾, previamente establecido, de los 706 pacientes (10,1% del total de participantes) con insuficiencia cardíaca al ingreso se obtuvo un porcentaje significativamente más bajo de hospitalización por IC o muerte de causa CV en los tratados con empagliflozina que con placebo (265/4687 [5,7%] versus 198/233 [8,5%], HR: 0,66; IC 95%: 0,55-0,79; p< 0.001), correspondiendo a 35 el número de pacientes a tratar durante tres años para evitar una hospitalización por IC o muerte cardiovascular.

Adicionalmente se obtuvieron otros beneficios, incluyendo hospitalización o muerte por IC [2,8 vs. 4,5%; HR: 0,61 (0,47-0,79); p < 0,001], estando asociado con una reducción en hospitalización por todas las causas [36,8 vs. 39,6%; HR: 0,89 (0,82-0,96); P = 0,003]. Aunque los eventos adversos serios fueron más frecuentes en los pacientes con IC que en los no IC, pero no fueron más comunes con empagliflozina.

Figura 8. Mortalidad cardiovascular y mortalidad total



HR: Hazard ratio, IC Intervalo de confianza, RRR: Reducción del riesgo

Adaptado de 34

EL PAPEL DEL RIÑÓN EN LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA Y DROGAS DE ACCIÓN RENAL EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Eventos adversos

En general, los eventos adversos fueron similares entre ambos grupos incluyendo la hipoglucemia, insuficiencia renal aguda, cetoacidosis diabética, eventos tromboembólicos, fractura de hueso y aquellos relacionados con depleción de volumen. La infección genital (6,4% vs 1,8%) y la urinaria (0,4% vs. 0,1%) fueron más frecuentes en el brazo con empagliflozina en comparación con placebo.

Estudios en desarrollo con inhibidores de SGLT-2

Los estudios que actualmente se encuentran en desarrollo con esta clase de fármacos tienen características comunes como ser doble ciego, controlados con placebo, en pacientes con DM2 y riesgo cardiovascular bajo tratamiento estándar óptimo según las guías actuales. Aunque difieren en el número de pacientes, el abanico del riesgo cardiovascular es amplio, desde aquellos con riesgo bajo hasta inclusión solamente de portadores de enfermedad cardiovascular establecida y otros con una población mixta de con factores de riesgo y/o complicación macrovascular previa.

El punto final primario también es común, centrandose en el evento final compuesto de desenlaces cardiovasculares mayores (MACE por major adverse cardiovascular event): muerte cardiovascular, infarto del miocardio no fatal e ictus no fatal con una serie de puntos finales secundarios, donde se incluyen los relacionados a la seguridad y tolerabilidad, efecto renal y otros subrogados (como por ejemplo, función ventricular).

En resumen, los estudios en desarrollo bajo tal concepto, son:

- **Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)⁽²⁷⁾**. Diseñado para evaluar los efectos de la canagliflozina sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con DM2 mal controlada con insulina +/- antihiperglucemiantes orales. Comprende varios subestudios destinados a sustentar la potencial protección cardiovascular y renal y los objetivos del perfil de seguridad.
- **Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE TIMI 58)⁽²⁸⁾**. Planificado para incluir 17.150 pacientes con DM2 y riesgo cardiovascular elevado

con la meta de 1.390 eventos MACE y se espera terminar para el 2018.

- **Cardiovascular Outcomes Following Treatment With Ertugliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Vascular Disease (VERTIS-CVO)⁽²⁹⁾**. Participan pacientes con evidencia o antecedentes de aterosclerosis en el árbol arterial coronario, cerebral o vascular periférico. El objetivo es demostrar la no inferioridad de ertugliflozina en comparación con un grupo control en el tiempo hasta la primera aparición de cualquiera de los componentes del parámetro de valoración combinado de muerte cardiovascular, infarto del miocardio no fatal o ictus no fatal.

Inhibidores de SGLT2 y riesgo de cetoacidosis diabética

En mayo 2015, la Food and Drug Administration (FDA)³⁰ advirtió sobre el riesgo de esta complicación con el uso de inhibidores de SGLT2 basada en 20 casos informados por el sistema de reporte de eventos adversos de la organización (FAERS por sus siglas en inglés). Un tercio de ellos ocurrió por el uso no autorizado de gliflozinas en pacientes con DM1. Por su parte, el EudraVigilance ha conocido de 101 casos a nivel mundial⁽³¹⁾.

La evidencia proveniente de estos y otros tantos informes de casos de cetoacidosis con el empleo de inhibidores de SGLT2 ha demostrado que la frecuencia es muy baja y que han concurrido otras circunstancias como el empleo de estos fármacos en pacientes con diabetes tipo 1, sujetos con autoinmunidad o deficiencia en la función de las células beta y en aquellos bajo insulino terapia.

Se han postulado varios mecanismos para explicar tal eventualidad, resumidos a continuación⁽³²⁻³⁴⁾:

- La glucosuria manifiesta reduce la concentración de glucosa en sangre con lo cual se minimiza el principal estímulo para la secreción de insulina e incremento en las cifras de glucagón en sangre. La disminución en la relación insulina/glucemia puede aumentar la gluconeogénesis hepática y la lipólisis en el tejido adiposo con la consecuente liberación de ácidos grasos libres y cetogénesis hepática.

- En los sujetos con DM1, la reducción en la insulina cuando se administra un inhibidor de SGLT2 puede conducir a la lipólisis y subsecuente cetogénesis hepática.
- Por otro lado, el incremento en la concentración de glucagón asociado con la ingesta de SGLT2 conllevan a la cetogénesis hepática y reducen la depuración renal de cuerpos cetónicos, factores que pudieran contribuir a la cetogénesis.

La demostración de cetonemia y acidosis metabólica, aún en presencia de una glucemia aparentemente normal en un paciente sintomático, son elementos claves para el diagnóstico. Como condiciones de riesgo se han identificado a la sepsis, estrés quirúrgico, cuidados intensivos, deshidratación, inanición, vómitos y trauma porque conducen a la cetogénesis por el incremento en las hormonas contrarregulatorias.

Mecanismos potenciales responsables de la protección cardiorrenal de las gliflozinas

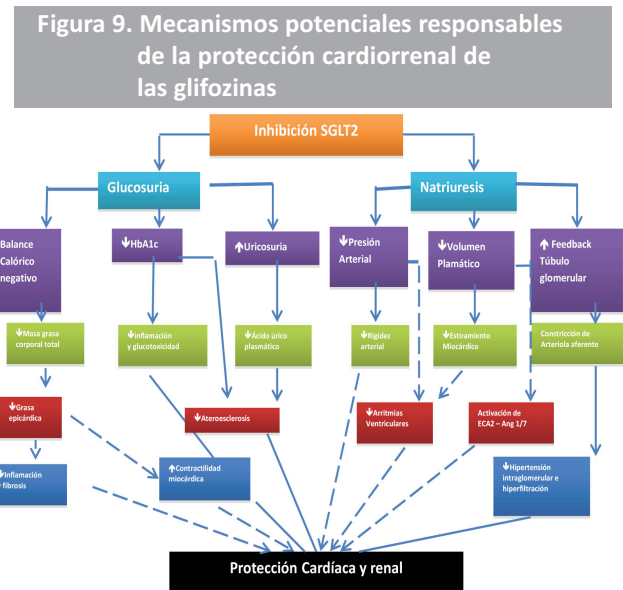
A diferencia de otras drogas antihiperglucemiantes que no han demostrado beneficios claros sobre los desenlaces cardiovasculares, se espera que el beneficio demostrado por la empagliflozina sea un efecto de la clase terapéutica.

A pesar de no haber aún respuesta para explicar los mecanismos potenciales de tales acciones, los resultados del estudio EMPA-REG aportan alguna claridad, como se resume a continuación⁽³⁵⁻³⁸⁾ y esquematizados en la **figura 9**:

- La empagliflozina no redujo el infarto del miocardio ni el ictus y sólo tuvo un modesto efecto sobre la HbA1c, sugiriendo que el impacto favorable sobre la mortalidad se derivaría de la disminución en la incidencia de insuficiencia cardíaca o de eventos relacionados a arritmias y ello es consistente con los pocos casos reconocidos como muerte súbita.
- Evidentemente que el efecto glucorético induce una contracción sostenida del volumen plasmático con lo cual se reduce el riesgo de insuficiencia cardíaca al mejorar el estiramiento miocárdico, lo cual a su vez es un atenuante en la susceptibilidad de arritmias ventriculares.

- La precocidad en la aparición de los beneficios sugiere que muy probablemente sean debido a cambios hemodinámicos o relacionados al volumen más que a efectos sobre el remodelado vascular o ventricular o isquemia, los cuales toman un tiempo más prolongado en aparecer.
- Otros posibles factores determinantes de los resultados positivos son la reducción en la rigidez y presión arterial, pérdida de peso, disminución del ácido úrico.
- Es importante destacar que la pérdida de peso observada ocurre a expensas del contenido de grasa con disminución del tejido adiposo epicárdico con lo cual se amortiguan o anulan las vías proinflamatorias y profibróticas.
- También se ha informado que las gliflozinas activan factores con reconocidas propiedades vasodilatadores como la enzima 2 de conversión de angiotensina (ECA2) y la angiotensina⁽¹⁻⁷⁾.

Adicionalmente, hasta ahora esta clase terapéutica no ha demostrado inducción de actividad simpática, incremento de la frecuencia cardíaca ni causar hipoglucemia severa.



Las líneas sólidas son las vías posibles respaldadas por datos verificados; las líneas punteadas representan las áreas posibles de investigación futura

EL PAPEL DEL RIÑÓN EN LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA Y DROGAS DE ACCIÓN RENAL EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Conclusiones

En el documento de posicionamiento de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) sobre el manejo de la hiperglucemia se hace especial hincapié en el consabido abordaje centrado en el paciente⁽³⁹⁾, donde se resalta la clara separación entre los factores etiquetados como “modificables” (por ej., actitud del paciente, recursos y sistema de respaldo) en contraposición a los que usualmente no lo son (ej., duración de la enfermedad, esperanza de vida, comorbilidades, etc), lo cual destaca la necesidad de influir en las condiciones que pueden y deben ser cambiadas para una mejor supervivencia del paciente, adecuando la intensidad del tratamiento.

El tratamiento óptimo de la DM2 debe tomar en cuenta las comorbilidades que frecuentemente se encuentran en estos pacientes, particularmente en la medida que envejecen.

Los extraordinarios resultados obtenidos en el estudio EMPA-REG OUTCOMES abren una nueva perspectiva en el tratamiento de la DM2 y a su vez nos dejan varias interrogantes:

- ¿Se trata de un efecto de la clase terapéutica?
- ¿Cuáles son los mecanismos responsables del beneficio cardiovascular?
- ¿El efecto favorable de la empagliflozina es relevante a los pacientes con DM2 y bajo riesgo cardiovascular y a los portadores de diabetes tipo 1?
- ¿El beneficio se mantiene a lo largo del tiempo?

Los mecanismos para explicar los beneficios cardiovasculares con la empagliflozina son desconocidos y muy probablemente no guarden relación con el control glucémico. La mayoría de los pacientes del estudio no logró alcanzar su cifra meta de glucemia con valores de HbA1c de 7,81% en la semana 206 con empagliflozina y de 8,16% con placebo. Además no hubo beneficio estadísticamente significativo en cuanto al infarto del miocardio o ictus no fatal, sugiriendo algún mecanismo de acción diferencial sobre estos eventos clínicos.

Referencias

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296–1305.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm

- M, Christiaens T et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159-219.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High BP; National High BP Education Program Coordinating Committee: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High BP: The JNC 7 Report. *JAMA*2003;289:2560–2571.
4. Ferrão FM, Lara LS, Lowe J. Renin-angiotensin system in the kidney: What is new? *World J Nephrol* 2014;3(3):64-76.
5. Amann K, Wanner C, Ritz E. Cross-talk between the kidney and the cardiovascular system. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2112-19.
6. Arocha Rodulfo JI, Amair P. El eje cardiorrenal: una nueva estrategia con trascendencia clínica. *Avances Cardiol* 2010;30(4):382-387.
7. Triplitt CL. Understanding the kidneys' role in blood glucose regulation. *Am J Manag Care* 2012;18(1 Suppl):S11-16.
8. Wilding JP. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Metabolism* 2014;63(10):1228-37.
9. Wright EM. Renal Na-glucose transporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F10-F18.
10. Butterfield WJH, Keen H, Whichelow MJ. Renal glucose threshold variations with age. *BMJ* 1967;4:505-507.
11. Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M. Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care*. 2001;24(2):382-391.
12. Wilding JPH. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: Clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Metabolism*. 2014;63(10):1228-37.
13. Kamran M, Peterson RG, Dominguez JH. Overexpression of GLUT2 gene in renal proximal tubules of diabetic Zucker rats. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:943-48.
14. Mogensen CE. Maximum tubular reabsorption capacity for glucose and renal hemodynamics during rapid hypertonic glucose infusion in normal and diabetic subjects. *Scan J Clin Lab Invest* 1971;28:101-109.
15. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition--a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:551-59.
16. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med* 2007;261:32-43.
17. Jung, Jang JE, Park J-Y. A Novel Therapeutic Agent for Type 2 Diabetes Mellitus: SGLT2 Inhibitor. *Diabetes Metab J* 2014;38:261-273
18. Davidson JA, Kuritzky L. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors and their mechanism for improving glycemia in patients with type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2014;126(6):33-48.
19. Thomas MC, Jandeleit-Dahm K, Bonnet F. Beyond Glycosuria: Exploring the intrarenal effects of SGLT-2 inhibition in diabetes. *Diabetes Metab* 2014;40(6 Suppl 1):S17-22.
20. Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther* 2014;8:1335-80.
21. Vivian EM. Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a growing class of antidiabetic agents. *Drugs Context* 2014;3:212264.
22. Mikhail N. Place of sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors for treatment of type 2 diabetes. *World J Diabetes* 2014;5(6):854-59.

23. Macdonald FR, Peel JE, Jones HB, et al. The novel sodium glucose transporter 2 inhibitor dapagliflozin sustains pancreatic function and preserves islet morphology in obese, diabetic rats. *Diabetes Obes Metab* 2010;12(11):1004–1012.
24. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28.
25. Wanner C, Lachin JM, Fitchett DH, Inzucchi SE, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle H-J, Broedl UC, Zinman B. Empagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Kidney Week*, San Diego, California, Noviembre 3-8, 2015. Abstract HI-OR01.
26. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2016 Jan 26. pii: ehv728. [Epub ahead of print]
27. CANVAS (clinicaltrials.gov identifier: NCT01032629).
28. DECLARE-TIMI58 (clinicaltrials.gov identifier: NCT01730534).
29. VERTIS-CVO ((clinicaltrials.gov identifier: NCT01986881).
30. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA Warns that SGLT2 Inhibitors for Diabetes May Result in a Serious Condition of Too Much Acid in the Blood. [Last cited on 2015 Sep 26]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm446845.htm> .
31. European Medicines Agency. Review of Diabetes Medicines Called SGLT2 Inhibitors Started: Risk of Diabetic Ketoacidosis to be Examined. 2015. Jun 12, [Last accessed on 2015 Oct 03]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors__20/Procedure_started/WC500187926.pdf .
32. Erondu N, Desai M, Ways K, Meininger G. Diabetic ketoacidosis and related events in the canagliflozin type 2 diabetes clinical program. *Diabetes Care*. 2015;38:1680–86.
33. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care*. 2015;38:1638–42.
34. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:2849–52.
35. Rajasekaran H, Lytvyn Y, Cherney DZ. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuresis. *Kidney Int*. 2016;89(3):524-26.
36. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, Yamaguchi J, Nakanishi T, Tamai I. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos*. 2014;35(7):391-404.
37. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Hantel S, Espadero RM, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res*. 2015;12(2):90-100.
38. Solini A. Extra-glycaemic properties of empagliflozin. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(3):230-37.
39. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140-149.