

Cuando es mejor lo que se encuentra que lo que se busca:

Inibidores del Cotransporte Sodio Glucosa 2

Prof. Dra. Irene Ennis

- Centro de investigaciones Cardiovasculares "Dr. Horacio E. Cingolani"
- Facultad de Ciencias Médicas UNLP-CONICET. La Plata, Argentina
- Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial 2019-2021



El cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2) fue descrito por primera vez por Kanai y col. en el año 1994 ¹. Se trata de una proteína que favorece la reabsorción tubular renal de glucosa a expensas del gradiente químico del sodio. Está ubicado mayoritariamente en la membrana luminal de las células epiteliales del túbulo contorneado proximal renal, y posee baja afinidad con alta capacidad de transporte, por lo que es responsable de aproximadamente el 90% de la reabsorción renal de glucosa en condiciones fisiológicas ². El 10% restante es, normalmente, reabsorbido por la isoforma 1 del cotransportador (SGLT1) que, en el caso del riñón, también se expresa en el túbulo proximal, aunque más distalmente (**Figura 1**). Los SGLT2i a través de su acción glucosúrica son capaces de reducir los valores de glucosa plasmática en pacientes con diabetes mellitus; mientras que en individuos sanos bloquean menos del 50% de la reabsorción renal de glucosa ^{3,4}.

Inesperada y afortunadamente, los SGLT2i rápidamente se convirtieron en una poderosa opción terapéutica contra la insuficiencia cardíaca (IC) en pacientes con o sin hiperglucemia. Numerosos estudios clínicos controlados y aleatorizados han demostrado fehacientemente que ejercen efectos cardiovasculares beneficiosos, entre ellos, destacan el retraso de la muerte de origen cardiovascular. Así hoy en día resulta incuestionable su valor en el tratamiento de la IC, independientemente de la glucemia de los pacientes, siendo fármacos además de eficaces, seguros. Este hito cobra una importancia superlativa si recordamos que, a pesar de la disminución de la mortalidad de origen cardiovascular observada en países desarrollados durante las últimas décadas, asociada fundamentalmente a una menor prevalencia de enfermedad coronaria, la mortalidad por IC está en franco ascenso ⁶.

Los SGLT2i se incorporaron como pieza clave en el tratamiento de la IC, por primera vez, en el Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología en el año 2021 ⁷ y al año siguiente en la actualización de las guías para el manejo de la IC elaboradas por el Comité Conjunto del Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA Joint Committee) ⁸.

La investigación sobre estos fármacos aumentó vertiginosamente desde mediados de la primera década del 2000, habiéndose ya publicado más de 5000 artículos científicos originales en revistas del mayor prestigio internacional. Como consecuencia de estas investigaciones, hoy en día no quedan dudas respecto de que los SGLT2i son fármacos con efectos beneficiosos pleiotrópicos que exceden su acción hipoglucemiante para la cual fueron inicialmente desarrollados. Sin embargo, respecto al efecto cardioprotector aún abundan las dudas sobre los mecanismos de acción que lo subyacen. Sabemos que la glucosuria y diuresis osmótica, que resultan de la inhibición del cotransportador a nivel renal, no son los principales ^{9,10}. De haberlo sido, resultaría muy difícil comprender su diferencia respecto a los diuréticos de asa para quienes se ha demostrado la falta de impacto favorable sobre eventos primarios en el tratamiento de la IC ¹¹. En los próximos párrafos comentaré sucintamente a algunos de los mecanismos propuestos.

Efectos sistémicos

El tratamiento con SGLT2i disminuye la carga hemodinámica al provocar una reducción en la presión arterial, tanto sistólica (3-5 mmHg) como diastólica (2-3 mmHg), sin un aumento compensador de la frecuencia cardíaca, posiblemente por impedir la activación simpática refleja o por un efecto directo

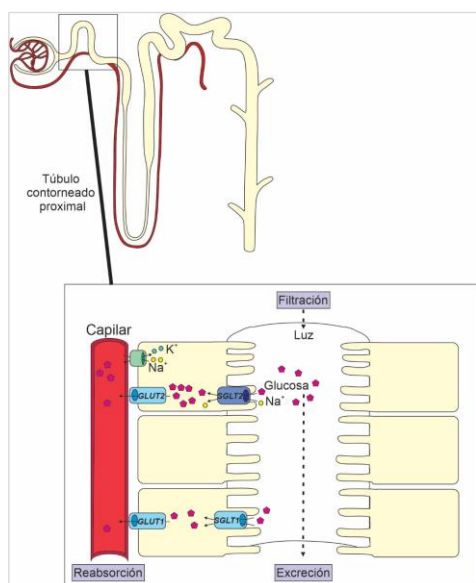


Figura 1: representación esquemática de la ubicación y función de los cotransportadores de sodio y glucosa tipo 1 y 2 (SGLT1 y SGLT2) en el túbulo proximal renal.

sobre las células del nodo sinoauricular aun no esclarecido. Muy recientemente se propuso a la reducción del volumen sanguíneo estresado como un nuevo componente del beneficio hemodinámico inducido por los SGLT2i. Específicamente, se observó que el tratamiento con empaglifozina disminuye consistentemente los cambios en la presión capilar pulmonar en cuña a lo largo de toda una serie de cargas de ejercicio submáximo ¹².

Además, estos tratamientos inducen una reducción del peso corporal de entre 1,6 y 2,8 kg en pacientes diabéticos tipo 2. Si bien resulta tentador adjudicar el efecto hipotensor a la disminución de la reabsorción tubular de sodio, aumento de la diuresis y reducción del peso corporal, parecería no ser estrictamente el caso. El efecto hipotensor se mantiene a largo plazo, mientras que la mayor natriuresis y diuresis van atenuándose progresivamente durante el tratamiento. La disminución del tejido adiposo visceral incluye al tejido adiposo epicárdico (TAE), lo que resulta particularmente interesante ya que existen evidencias que sugieren que su aumento favorecería la inflamación y fibrosis miocárdica, así como una disautonomía. Por ello, su reducción como consecuencia del tratamiento con SGLT2i, podría contribuir al efecto cardioprotector ¹³.

Otro mecanismo sistémico potencialmente involucrado en el beneficio cardiovascular inducido por los SGLT2i es la disminución de las

concentraciones séricas de ácido úrico, debido al aumento de su pérdida renal como consecuencia de la glucosuria ¹⁴. Como resultado de un estudio prospectivo en una comunidad fue propuesta la hiperuricemia como factor de riesgo independiente para el desarrollo de IC ¹⁵. En este mismo sentido, los niveles séricos de ácido úrico se han asociado con la incidencia de IC con fracción de eyección preservada y eventos CV en pacientes hipertensos ¹⁶. Por otro lado, evidencias en modelos experimentales de IC suman como un posible mecanismo cardioprotector a la mayor disponibilidad de cuerpos cetónicos como un sustrato energético más eficiente para el corazón, inducida por los SGLT2i. Esto disminuiría la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS), atenuaría el remodelado ventricular y preservaría la función mitocondrial y cardíaca contráctil. ^{17,18}.

En resumen, si bien varios efectos sistémicos parecen estar involucrados en disminución de la morbimortalidad cardiovascular asociada al tratamiento con SGLT2i, su contribución resulta insuficiente para explicar el gran beneficio observado. Es probable, entonces, que efectos cardiovasculares directos de esta clase de drogas sean actores protagónicos en la cardioprotección. En este sentido, es importante recordar que no disponemos de evidencias que sustenten la expresión de SGLT2 en el corazón, por lo tanto, la inhibición local de este cotransportador no parece un evento factible. En el miocardio sano se expresa ampliamente la isoforma 1 del cotransportador (SGLT1) y ha sido descrita su sobreexpresión en condiciones patológicas ¹⁹. No obstante, una inhibición cruzada del SGLT1 no parece posible como mediadora de los posibles efectos cardíacos directos de los SGLT2i ²⁰.

Efectos miocárdicos directos

Entre los principales efectos miocárdicos directos descritos hasta la fecha debemos mencionar a la *inhibición de la isoforma cardíaca del intercambiador sodio/hidrógeno (NHE-1)* ²¹⁻²³. Es ampliamente reconocido el papel relevante que juega la hiperactividad del NHE-1, al aumentar las concentraciones intracelulares de sodio y de calcio, en el remodelado patológico del corazón y la evolución de la IC. El mecanismo implicado en la inhibición del NHE-1 es aún una incógnita, aunque posiblemente se deba a la interacción directa de estos fármacos con el sitio de unión al sodio del intercambiador.

Con respecto al manejo del calcio intracelular se ha observado que los SGLT2i son capaces de



inducir un *aumento de la actividad de la bomba de calcio del retículo sarcoplásmico (SERCA2a)*, favoreciendo no solo la retoma de calcio durante la relajación sino también la carga del retículo y, por ende, la mayor disponibilidad de calcio para la contracción^{24,25}. El mecanismo molecular implicado en este efecto aún se desconoce. Por otro lado, también se ha descrito que los SGLT2i pueden *inhibir la actividad de la quinasa dependiente de calcio y calmodulina II (CaMKII)*, disminuyendo la pérdida diastólica de calcio del retículo^{26,27}

Esto último no solo es relevante al garantizar la carga de calcio del retículo, sino que también disminuye el potencial arritmogénico, ya que las liberaciones diastólicas de calcio facilitan el ingreso de sodio a través del intercambiador sodio/calcio generando una corriente despolarizante proarrítmica.

La inflamación crónica es un componente importante de la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares favoreciendo el remodelado, la fibrosis y la disfunción ventricular. Por lo tanto, atenuar su participación a través de distintas estrategias seguramente redunde en un mejor pronóstico cardiovascular. Se han descrito distintos mecanismos por los que los SGLT2i ejercen un *efecto antiinflamatorio*. Entre ellos, la modulación de la activación del inflammasoma NLRP3, disminuyendo la secreción de interleucinas, tales como la IL-1 β ²⁸. Además, ha sido reportado que, por ejemplo, el tratamiento con empaglifozina reduce el infiltrado de macrófagos y la fibrosis miocárdica en distintos modelos experimentales en roedores, independientemente de la presencia de diabetes mellitus²⁹. En el mismo sentido, se demostró que el tratamiento con dapaglifozina puede ejercer un efecto antiinflamatorio y antifibrótico, disminuyendo la infiltración de miofibroblastos en un modelo postinfarto en ratas. El mecanismo subyacente propuesto involucra la activación de una vía de señalización mediada por especies reactivas del oxígeno (ROS) que favorece la polarización de los macrófagos hacia el fenotipo antiinflamatorio M2³⁰.

En relación con el efecto antifibrótico de los SGLT2i, ha sido propuesto que la empaglifozina inhibe la cascada de TGF- β /Smad y de esta manera disminuye los depósitos de colágeno en el intersticio miocárdico³¹.

Otro blanco potencial de los SGLT2i es la quinasa activada por AMP (AMPK), una enzima crítica en el mantenimiento de la homeostasis metabólica que ejerce efectos protectores sobre las mitocondrias y reduce la inflamación, apoptosis y fibrosis. Ha sido reportado que los SGLT2i pueden inducir la *activación de la señalización mediada por AMPK*, impactando de forma favorable sobre las mitocondrias, la producción de ROS, la función endotelial e incluso reduciendo el tamaño del área infartada y deterioro contráctil en modelos experimentales de isquemia miocárdica^{32,33}.

Hoy en día es indiscutido el papel que ejerce el desbalance entre la producción aumentada de ROS y las defensas antioxidantes del miocardio en la patogénesis de la IC y otras enfermedades cardiovasculares. Existen evidencias en distintos modelos experimentales que sustentan un *efecto antioxidante de los SGLT2i*. Por ejemplo, a través de la inhibición de la NOX4, una isoforma de la familia de las NADPH oxidasas reconocida como una de las principales fuentes de producción de ROS en el miocardio enfermo. También fue reportado que el tratamiento con empaglifozina previene el estrés oxidativo inducido por hiperglucemia aguda en cardiomiocitos de ratón³⁴. En este mismo sentido, más recientemente fue reportado que el tratamiento crónico con empaglifozina reduce la muerte celular inducida por ROS a través de inactivar la cascada de estrés del retículo sarcoplásmico³⁵.

De manera muy sucinta he resumido algunos de los mecanismos moleculares potencialmente involucrados en la cardioprotección conferida por los SGLT2i. Si bien la relevancia y participación de cada uno de ellos, y seguramente otros que no he mencionado ni conozco, constituye una abrumadora incógnita; la disponibilidad de estos fármacos para el cuidado de la salud cardiovascular de nuestros pacientes, diabéticos o no, resulta, sin ninguna duda, un beneficio abrumador.

Referencias

1. Kanai, Y., Lee, W. S., You, G., Brown, D. & Hediger, M. A. The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *J Clin Invest* **93**, 397–404 (1994).
2. Hummel, C. S. et al. Glucose transport by human renal Na⁺/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. *Am J Physiol Cell Physiol* **300**, (2011).
3. Liu, J., Lee, T. W. & DeFronzo, R. A. Why do SGLT2 inhibitors inhibit only 30-50% of renal glucose reabsorption in humans? *Diabetes* **61**, 2199–2204 (2012).



4. List, J. F., Woo, V., Morales, E., Tang, W. & Fiedorek, F. T. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* **32**, 650–657 (2009).
5. Vaduganathan, M. *et al.* SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *The Lancet* **400**, 757–767 (2022).
6. Tsao, C. W. *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics—2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* (2023)
7. McDonagh, T. A. *et al.* Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* **42**, 4901A (2021).
8. Heidenreich, P. A. *et al.* 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* **79**, 1757–1780 (2022).
9. Verma, S., McMurray, J. J. V. & Cherney, D. Z. I. The Metabolodiuretic Promise of Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 Inhibition: The Search for the Sweet Spot in Heart Failure. *JAMA Cardiol* **2**, 939–940 (2017).
10. Hallow, K. M., Helmlinger, G., Greasley, P. J., McMurray, J. J. V. & Boulton, D. W. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab* **20**, 479–487 (2018).
11. Kapelios, C. J., Malliaras, K., Kaldara, E., Vakrou, S. & Nanas, J. N. Loop diuretics for chronic heart failure: a foe in disguise of a friend? *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* **4**, 54–63 (2018).
12. Omar, M. *et al.* Effect of Empagliflozin on Blood Volume Redistribution in Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: An Analysis From the Empire HF Randomized Clinical Trial. *Circ Heart Fail* **15**, E009156 (2022).
13. Schork, A. *et al.* Effect of SGLT2 inhibitors on body composition, fluid status and renin-angiotensin-aldosterone system in type 2 diabetes: a prospective study using bioimpedance spectroscopy. *Cardiovasc Diabetol* **18**, 1–12 (2019).
14. Zhao, Y. *et al.* Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* **20**, 458–462 (2018).
15. Krishnan, E. Hyperuricemia and incident heart failure. *Circ Heart Fail* **2**, 556–562 (2009).
16. Gu, J., Fan, Y. Q., Zhang, H. L., Zhang, J. F. & Wang, C. Q. Serum uric acid is associated with incidence of heart failure with preserved ejection fraction and cardiovascular events in patients with arterial hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension* **20**, 560–567 (2018).
17. Oh, C. M. *et al.* Cardioprotective Potential of an SGLT2 Inhibitor Against Doxorubicin-Induced Heart Failure. *Korean Circ J* **49**, 1183–1195 (2019).
18. Santos-Gallego, C. G. *et al.* Empagliflozin Ameliorates Adverse Left Ventricular Remodeling in Nondiabetic Heart Failure by Enhancing Myocardial Energetics. *J Am Coll Cardiol* **73**, 1931–1944 (2019).
19. Banerjee, S. K., McGaffin, K. R., Pastor-Soler, N. M. & Ahmad, F. SGLT1 is a novel cardiac glucose transporter that is perturbed in disease states. *Cardiovasc Res* **84**, 111–118 (2009).
20. Ye, Y., Bajaj, M., Yang, H. C., Perez-Polo, J. R. & Birnbaum, Y. SGLT-2 Inhibition with Dapagliflozin Reduces the Activation of the Nlrp3/ASC Inflammasome and Attenuates the Development of Diabetic Cardiomyopathy in Mice with Type 2 Diabetes. Further Augmentation of the Effects with Saxagliptin, a DPP4 Inhibitor. *Cardiovasc Drugs Ther* **31**, 119–132 (2017).
21. Baartscheer, A. *et al.* Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia* **60**, 568–573 (2017).
22. Uthman, L. *et al.* Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. *Diabetologia* **61**, 722–726 (2018).
23. Chung, C. C. *et al.* Empagliflozin suppressed cardiac fibrogenesis through sodium-hydrogen exchanger inhibition and modulation of the calcium homeostasis. *Cardiovasc Diabetol* **22**, 27 (2023).
24. Joubert, M. *et al.* The Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Dapagliflozin Prevents Cardiomyopathy in a Diabetic Lipodystrophic Mouse Model. *Diabetes* **66**, 1030–1040 (2017).
25. Hammoudi, N. *et al.* Empagliflozin Improves Left Ventricular Diastolic Dysfunction in a Genetic Model of Type 2 Diabetes. *Cardiovasc Drugs Ther* **31**, 233–246 (2017).
26. Trum, M., Wagner, S., Maier, L. S. & Muströph, J. CaMKII and GLUT1 in heart failure and the role of glioflozins. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* **1866**, (2020).
27. Muströph, J. *et al.* Empagliflozin reduces Ca/calmodulin-dependent kinase II activity in isolated ventricular cardiomyocytes. *ESC Heart Fail* **5**, 642–648 (2018).
28. Bonnet, F. & Scheen, A. J. Effects of SGLT2 inhibitors on systemic and tissue low-grade inflammation: The potential contribution to diabetes complications and cardiovascular disease. *Diabetes Metab* **44**, 457–464 (2018).
29. Kim, S. R. *et al.* SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease. *Nat Commun* **11**, (2020).
30. Lee, T. M., Chang, N. C. & Lin, S. Z. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med* **104**, 298–310 (2017).
31. Li, C. *et al.* SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc Diabetol* **18**, 1–13 (2019).
32. Zhou, H. *et al.* Empagliflozin rescues diabetic myocardial microvascular injury via AMPK-mediated inhibition of mitochondrial fission. *Redox Biol* **15**, 335–346 (2018).
33. Lu, Q. *et al.* Empagliflozin attenuates ischemia and reperfusion injury through LKB1/AMPK signaling pathway. *Mol Cell Endocrinol* **501**, (2020).
34. Edwards, T. A., Hellgren, K. T., Hegyi, B. & Bers, D. M. Empagliflozin prevents oxidative stress induced by acute hyperglycemia in cardiac myocytes. *Biophys J* **122**, 376a (2023).
35. Zhou, Y. & Wu, W. The Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, Empagliflozin, Protects against Diabetic Cardiomyopathy by Inhibition of the Endoplasmic Reticulum Stress Pathway. *Cellular Physiology and Biochemistry* **41**, 2503–2512 (2017).

