

¿Se puede tratar a los hipertensos con iSGLT2?

Dr. Joaquin Serra. Médico especialista en Cardiología y Clínica Médica. Magister en Hipertension Arterial. Ex Presidente del XXVIII Congreso Argentino de Hipertensión Arterial.

Dr. Nestor Cartagena. Médico Especialista en Terapia Intensiva de Adultos. Coordinador de la Unidad de Terapia Intensiva de Clinica Parque (Crespo, ER). Médico del Servicio de Cardiología del Sanatorio la Entrerriana (Parana, ER)

A favor: Dr. Joaquin Serra.

Si bien los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa (iSGLT) han ganado notoriedad en la última década, el uso del "Florizin" (dihydrochalcone phlorizin) extraído de la corteza de los manzanos se usó para el tratamiento de la Malaria desde los inicios del Siglo XVIII. A nivel renal los SGLT transportan glucosa (junto al sodio) hacia el interior de las células contra gradiente. La isoforma SGLT2 se localiza principalmente en el segmento S1 del túbulo proximal y maneja el 90% de la reabsorción de glucosa de este órgano.

A pesar de que los iSGLT2 *han demostrado su eficacia antihipertensiva en casi todos los escenarios*, ya sea en la reducción de la presión arterial (PA) sistólica (PAS) como diastólica (PAD) (en consultorio y de 24 hs), como también diurna y nocturna, convencionalmente no se consideran antihipertensivos. Son reconocidos múltiples efectos hipotensores. Entre ellos la natriuresis y diuresis osmótica; la reducción de peso; la reducción de la rigidez arterial y la inhibición del sistema nervioso simpático son mecanismos que han sido demostrado en forma experimental.

La reducción en la PA tiene sobrada evidencia. Ya en 2015 un subestudio del paradigmático EMPA REG Outcome, el EMPA REG-BP, en 825 diabéticos hipertensos, la empagliflozina fue superior al placebo, por monitoreo ambulatorio de PA (MAPA), en reducir tanto de la PAS como la PAD con independencia del número o tipo de agentes antihipertensivo usado. La reducción en la PAS y PAD de 24 hs fue de 3.44/ 4.16 mmHg y 1.36/ 1.72 mmHg a favor de empagliflozina 10 o 25 mg respectivamente.

Un metaanálisis de Baker et al, de 2098 pacientes, evaluó a empagliflozina, cangliflozina, dapagliflozina y ertugliflozina respecto al placebo.

Este mostró una reducción significativa de la PAS de 24 hs de 3.7 mmHg y de la PAD de 1.8 mmHg. Mismo hallazgo se observó tanto en la PA diurna, como nocturna. Sugieren sus autores además que existe un "efecto de clase". De forma similar un metaanálisis posterior publicado por Georgianos et al. (2381 pacientes) redujo significativamente 3.6 y 1.7 mmHg tanto la PAS como la PAD de 24 hs contra placebo. Es de remarcar que no hubo significación estadística entre las diferentes dosis de los iSGLT2, lo que sugiere una relación dosis-respuesta bastante plana. Lo más interesante de este metaanálisis fue que realizó una comparación con dosis baja de hidroclorotiazida mostrando efectos hipotensores similares. Otro aspecto muy interesante es que su efecto se magnificaría en poblaciones especiales, por acaso los pacientes sal sensibles como lo fue demostrado por Ferdinand et al. en un estudio realizado con empagliflozina en afro-americanos, donde mostró una reducción a las 24 semanas de 8.4 mmHg y 4.9 mmHg para la PAS y PAD de 24 hs respectivamente. Hallazgo similar ocurrió con la PA de consultorio. En este sentido en hipertensos resistentes análisis Post-hoc (EMPAREG y CREDENCE) muestran resultados beneficiosos.

Finalmente, cabe destacar que la mayoría de las publicaciones confirman la seguridad de estas drogas, especialmente en eventos adversos graves, los cuales fueron similares al placebo. Podemos concluir entonces que Sí podemos usar estos fármacos como antihipertensivos, puesto que existe abundante evidencia sobre su eficacia y seguridad, en especial en pacientes diabéticos.

En contra: Dr. Nestor Cartagena

La Hipertensión Arterial (HTA) representa un problema de salud pública a nivel mundial siendo este el principal factor de riesgo de morbimortalidad cardiovascular. A pesar de su alta prevalencia, el desconocimiento del diagnóstico por parte de la población, el escaso control de la enfermedad y el tratamiento médico sub óptimo fungen como obstáculos para mejorar el pronóstico de estos pacientes. En la actualidad contamos con diversos fármacos anti-hipertensivos, cuyos mecanismos de acción difieren entre sí. Requiriendo en muchas ocasiones de un tratamiento combinado de estos, a fin de lograr las metas de presión arterial propuestas con el objetivo de reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares. Durante los últimos años hemos sido testigos del desarrollo de nuevas moléculas como los inhibidores del co-transportador de sodio glucosa tipo 2 (ISGLT2); fármacos hipoglucemiantes que en estudios clínicos como el EMPA-REG OUTCOME, el CANVAS y el DECLARE-TIMI-58, han demostrado beneficios a nivel cardiovascular en pacientes diabéticos, fundamentalmente la reducción de la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa, hospitalización por insuficiencia cardíaca y progresión de enfermedad renal. Estos resultados no pueden justificarse únicamente por la mejora en el control glucémico. Motivo por el cual se cree que estos beneficios son atribuibles a los efectos no hipoglucemiantes del fármaco, como lo es la disminución en la presión arterial (PA), característica que ha sido constante con el uso de los ISGLT2. Diversos meta-análisis han demostrado la eficacia de los ISGLT2 en la disminución de la PA, tanto de consultorio como en el monitoreo ambulatorio de presión arterial de 24 hrs, sin importar la cantidad de medicación antihipertensiva en uso, ni sus mecanismos de acción. Dejando en evidencia que este es un efecto de clase y no de droga, que involucra mecanismos de acción complementarios a los ya conocidos. Aun no se ha dilucidado por completo el mecanismo exacto mediante el cual los ISGLT2 reducen la PA, se cree que el mismo es multifactorial y se han generado diferentes hipótesis al respecto.

Si bien es cierto que se ha demostrado una reducción de la PA con el uso de ISGLT2, no los podemos considerar como fármacos anti-hipertensivos. La mayoría de estudios se han realizado en poblaciones específicas como pacientes diabéticos, pacientes con HTA resistente y pacientes con alta sal sensibilidad. No podemos olvidarnos que los pacientes con HTA habitualmente presentan varias comorbilidades lo que se traduce en poli-medicación, por lo que el costo económico actual de estos fármacos toma relevancia siendo un factor en contra para su uso rutinario. Adicionalmente es de notar que no disponemos de ensayos clínicos que estudien los ISGLT2 como antihipertensivos de primera línea; y los estudios como agentes complementarios para tratar la hipertensión arterial resistente son escasos. Tampoco contamos con estudios que los comparen con los anti-hipertensivos actuales y aún se necesitan más estudios para investigar y dilucidar por completo los mecanismos mediante los cuales los ISGLT2 reducen la PA.

Finalmente, debo decir que los ISGLT2 no cuentan con la aprobación de la FDA ni de la Agencia Europea de Medicamentos como fármacos anti-hipertensivos, concluyendo que no deben ser utilizados para tal fin, opinión que es avalada por las recientemente publicadas guías europeas de HTA 2023, donde no han sido incluidos como anti-hipertensivos.

Lecturas recomendadas:

- ✓ 1-. Alqudsi, Muhannad; Velez, Juan Carlos Q.; Navarrete, Jose. Medical management of resistant hypertension: the role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i). *Current Opinion in Cardiology*, 2021, vol. 36, no 4, p. 420-428.
- ✓ 2-.Georgianos, Panagiotis I.; Agarwal, Rajiv. Ambulatory blood pressure reduction with SGLT-2 inhibitors: dose-response meta-analysis and comparative evaluation with low-dose hydrochlorothiazide. *Diabetes Care*, 2019, vol. 42, no 4, p. 693-700.
- ✓ 3-. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380:347–357.
- ✓ 4-.Ferdinand, Keith C., et al. Antihyperglycemic and blood pressure effects of empagliflozin in black patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Circulation*, 2019, vol. 139, no 18, p. 2098-2109.
- ✓ 5-.Baker, William L., et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on 24-hour ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*, 2017, vol. 6, no 5, p. e005686.