

# Uso concomitante de los inhibidores del SRAA con los iSGLT2

## ¿mejora la protección cardiovascular y renal?



### Gabriel Waisman

- Profesor Titular. Maestría de Mecánica Vascular e Hipertensión Arterial. Universidad Austral
- Medico de Planta del Instituto Cardiovascular Lezica
- Ex Jefe de Servicio de Clínica Médica y ex Jefe de Hipertensión Arterial, Hospital Italiano de Bs As.
- Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

En pacientes con diabetes mellitus tipo2 (DM2), debido al aumento en la expresión del cotransportador sodio glucosa (SGLT2), la reabsorción de sodio está aumentada y origina una disminución de la carga de soluto en la mácula densa, lo que condiciona vasodilatación de la arteriola aferente e hiperfiltración renal. Este cambio hemodinámico y tubular inicial promueve la aparición y la progresión de la microalbuminuria y el descenso gradual del filtrado glomerular. Con los inhibidores SGLT2 (iSGLT2) se ha demostrado nefroprotección, pues neutralizan este defecto de manera directa induciendo natriuresis que condiciona vasoconstricción de la arteriola aferente y reducción de la presión intraglomerular con disminución de la hiperfiltración e indirectamente limitando la entrada de glucosa a las células peritubulares, con lo que mejoran los marcadores inflamatorios y fibróticos, como se ha demostrado con la empagliflozina.

Los estudios específicos renales con iSGLT2 mostraron regresión y reducción de la microalbuminuria y descenso de la macroalbuminuria. Estos efectos en la función renal causan una disminución de un 30-40% de la proteinuria independientemente del descenso de la presión arterial sistólica (PAS), la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y el peso. Por otro lado, la vía no clásica del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) puede influir en la protección renal a través de la enzima de conversión de la angiotensina, que degrada la angiotensina II a angiotensina 1-7 con efectos vasodilatadores, antiinflamatorios y antiproliferativos. El uso de iSGLT2 en pacientes con DM2 tratados con inhibidores del SRAA puede conferir beneficios en el tratamiento de la enfermedad renal diabética a través de la activación de la vía no clásica del SRAA.

El mejor ejemplo de protección renal de inhibidores del SRAA con iSGLT2 fue el ensayo CREDENCE. Este estudio se diseñó explícitamente para determinar los efectos de la inhibición de SGLT2 en pacientes con alto riesgo de insuficiencia renal. Todos los participantes tenían DBT2 y macroalbuminuria y debían recibir la dosis máxima tolerada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) durante al menos 4 semanas antes de ser asignados al azar. El ensayo mostró que la canagliflozina redujo el riesgo del punto final compuesto primario de duplicar la creatinemia, la enfermedad renal en etapa terminal o la muerte causada por enfermedad cardiovascular o renal ( [HR] 0.70, IC 95% 0.59–0.82) La canagliflozina también redujo el riesgo de eventos cardiovasculares (HR 0,80; IC del 95%: 0,67 a 0,95) y el ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca (HR 0,61; IC del 95%: 0,47 a 0,80). Es importante destacar que los efectos de los inhibidores de SGLT2 y los IECA/ARA II parecen ser aditivos, sin ninguna señal hacia un mayor riesgo de lesión renal aguda. La mayoría de los participantes; 99.9% en el CREDENCE y aproximadamente el 80% de los participantes en los 3 ensayos de resultados cardiovasculares recibieron IECA o ARAII al inicio del estudio.

Todos los estudios con iSGLT2 han apreciado reducciones significativas de la presión arterial, mayores en la PAS (de 1,66 a 6,9 mmHg) que en la diastólica (de 0,88 a 3,5 mmHg). Se cree que la reducción inicial de la PAS se debe a los efectos de la diuresis osmótica inducida por glucosuria, la natriuresis y la depleción de volumen intravascular, sin que se produzca aumento de la frecuencia cardíaca, hecho que se ha interpretado como una reducción relativa del tono del sistema nervioso simpático. Sin embargo, los efectos a largo plazo

pueden ser atribuibles a la inhibición del SRAA y la pérdida ponderal.

En un análisis agrupado de 6 estudios de fase III con más de 4.000 casos tratados con canagliflozina, se observaron reducciones moderadas de la PAS respecto a placebo (3,3 y 4,5 mmHg con 100 y 300 mg respectivamente). Del mismo modo, los datos de 4 ensayos de fase III con más de 2.000 casos tratados con empagliflozina (10 o 25 mg) tanto en monoterapia como en combinación evidenciaron reducciones significativas en el grupo de tratamiento. Estos fármacos pueden ayudar a la mejora de la arquitectura vascular modulando los componentes del tejido conectivo que participan en el desarrollo de la rigidez arterial.

La reducción en la mortalidad fue mucho más pronunciada en los diabéticos sin insuficiencia cardíaca, por lo que se han propuesto otros mecanismos independientes del efecto diurético, entre ellos la activación de la vía no clásica del SRAA por la disminución de la PAS y el volumen que, en pacientes tratados con IECA o ARAII (el 81%), originaría la producción de angiotensina 1-7 con efectos cardioprotectores.

Se ha demostrado también que la empagliflozina disminuye la rigidez arterial, la poscarga cardíaca, los marcadores indirectos de la adiposidad visceral y la microalbuminuria, aunque los beneficios clínicos no son inmediatos, por lo que no parecen fundamentales en la reducción de eventos a corto plazo.

Asimismo, en el estudio EMPA REG-OUTCOME se ha demostrado un efecto favorable en los eventos microvasculares incluidos en los criterios de valoración secundarios, que se redujeron significativamente en un 38% en el grupo tratado con empagliflozina. La magnitud de este descenso fue a expensas principalmente de la nefropatía, con una reducción del 39% de la incidencia o el empeoramiento de la nefropatía, del 38% de la progresión a macroalbuminuria, del 44% en duplicar la creatinina sérica con descenso del filtrado glomerular a 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y de un 55% en el inicio de terapia renal sustitutiva. Al igual que en los resultados cardiovasculares, el beneficio se objetivó en los primeros 3 meses y se mantuvo hasta el final

del estudio. Categorizando a los pacientes en función del filtrado glomerular, el beneficio en la hospitalización por insuficiencia cardíaca concuerda con los datos reportados previamente, con una reducción del 41% en aquellos con filtrado glomerular < 60 ml/min y del 30% en aquellos con filtrado glomerular > 60 ml/min. Estos resultados se observaron en una población de pacientes tratados en su mayoría con inhibidores del SRAA, fármacos recomendados para la enfermedad renal diabética, lo que respalda el uso potencial de empagliflozina en combinación con esta clase terapéutica para pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica.

### Lectura recomendada:

Škrčić, D.Z.I. Cherney. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and the potential for renal protection in diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens.*, 24 (2015), pp. 96-103

Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:369-84.

Yale J-F, Bakris G, Cariou B, Yue D, David-Neto E, Xi L, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:463-73.

Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Har R, Fagan N, Johansen OE, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:28.

Weir MR, Januszewicz A, Gilbert RE, Vijapurkar U, Kline I, Fung A, et al. Effect of canagliflozin on blood pressure and adverse events related to osmotic diuresis and reduced intravascular volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Hypertens.* 2014;16:875-82.

Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care.* 2015;38:420-8.

Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, Von Eynatten, Mattheus M, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:323-34.

