

Capítulo 6: Inhibidores del cotransporte SGLT-2

Chapter 6: SGLT-2 cotransport inhibitors

Felipe Inserra¹, Hugo Sanabria², Yanina Castaño³, Carlos Castellaro⁴, Diego Márquez⁵, Enrique Dorado⁶, Leonardo Sivak⁷

- ¹ Director de la Maestría de Mecánica Vasculosa e Hipertensión Arterial, Universidad Austral, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ² Jefe del Programa de Prevención Cardiovascular, Instituto Cardiovascular Buenos Aires (ICBA), Jefe de la Clínica de Diabetes ICBA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ³ Coordinadora del Área Diabetes, Centro Nefrológico Olavarría, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ⁴ Servicio de Nefrología CEMIC, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁵ Médico Nefrólogo, Hospital San Bernardo, Director del Instituto de Nefrourología y Nutrición (INNUS), Salta, Argentina
- ⁶ Jefe de Nefrología, Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁷ Nefrólogo Universitario, Docente Adscripto de Medicina y Nefrología, Universidad de Buenos Aires (UBA), Miembro de la Sociedad Internacional de Nefrología, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Autor responsable: Felipe Inserra
E-mail: felipe.inserra@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 20/3/24
Fecha de trabajo aceptado: 12/4/24

Conflictos de interés: El Dr. Felipe Inserra se desempeña como disertante para los laboratorios: Bagó, Bayer, Boehringer Ingelheim, Casasco, y como asesor en los laboratorios AstraZeneca y Novo Nordisk. El Dr. Hugo Sanabria se desempeña como disertante para los laboratorios: AstraZeneca, Bagó, Boehringer Ingelheim, Casasco, Novo Nordisk y Gador. La Dra. Yanina Castaño se desempeña como disertante para los laboratorios: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim y Raffo. El Dr. Carlos Castellaro se desempeña como disertante para los laboratorios: Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Novo Nordisk, Bayer, Raffo, Bago, ELEA, Baliarda, Roche y MSD, y como asesor para los laboratorios: Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Novo Nordisk, Raffo, Bagó y ELEA. El Dr. Diego Márquez se desempeña como disertante para el laboratorio AstraZeneca. El Dr. Enrique Dorado brinda disertaciones para los laboratorios: AstraZeneca y Bayer. Los demás autores declaran que no existe conflicto de interés.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (33-39)

Los inhibidores SGLT-2 han cambiado el horizonte del tratamiento de los pacientes con DM2 y también en aquellos que sin DM padecen enfermedad renal y/o enfermedad cardiovascular (ECV). Revisaremos la evidencia actual de estas drogas denominadas gliflozinas.

¿Esta medida farmacológica demostró prevenir la aparición de enfermedad renal diabética?

Durante los estudios realizados para evaluar, primariamente, seguridad CV en poblaciones con DM2, las complicaciones microvasculares, como la enfermedad renal que acompaña a la diabetes (ERD), se evaluaron como objetivos secundarios preespecificados. La Tabla 1 muestra las características poblacionales de los estudios mencionados¹.

En el estudio EMPA-REG OUTCOME, centralizado en pacientes con DM2 con ECV establecida se redujo un 39% el riesgo relativo (RR) en

el objetivo preespecificado de nefropatía incidente o empeoramiento de la nefropatía, con resultados similares con ambas dosis de empagliflozina, 10 mg y 25 mg². Un análisis *post hoc* de dicho estudio en pacientes sin ERC al inicio del tratamiento TFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m² o RAC ≤ 30 mg/g), el 47% mostró un RR para incidencia de ERD de 0,67 (0,47-0,94) y del compuesto renal (duplicación de creatinina basal, inicio de diálisis o trasplante o muerte renal) de 0,31 (0,16-0,63)³.

Los estudios de seguridad CV que incluyeron pacientes en prevención CV primaria, 35% en los tratados con canagliflozina (CANVAS) y 60% con dapagliflozina (DECLARE-TIMI 58)^{4,5}, mostraron una reducción del compuesto renal del 40% y del 24% respectivamente. Un subanálisis del DECLARE TIMI de casi 11.000 pacientes sin indicadores de ERD previa, mostró una reducción significativa del inicio de ERD, RR 0,54 (0,38-0,77) $p=0,0007$ ⁶.

Un metaanálisis con datos de los tres ensayos previos (34.322 pacientes con DM2) mostró, con iSGLT-2, una reducción del RR de progresión de ERC del 45% (0,55 [0,48–0,64], $p < 0,0001$); el beneficio fue similar en pacientes con y sin ECV aterosclerótica⁷.

Un estudio retrospectivo de la vida real analizó la prevención de la aparición de ERD en pacientes con DM2 sin indicadores previos de daño renal o ECV. En un subgrupo de 10.467 pacientes del estudio se comparó, luego de un "propensity score-matching", el objetivo renal compuesto (reducción $\geq 40\%$ de TFGe inicial o falla renal estadio 5). Se compararon 1:1 pacientes que iniciaban tratamien-

to con cualquier iSGLT-2 (70% empagliflozina) versus pacientes con inicio con inhibidores de los DPP-4 (iDPP-4). El RR de caída de la TFG, con iSGLT-2 versus iDPP-4, fue de 0,67 (IC 95% 0,44 -1,02), sin alcanzar significación. Cuando al objetivo renal se sumó mortalidad, el RR cayó significativamente: RR 0,77 (IC 95% 0,61-0,97) $p = 0,03$. La atenuación de la pendiente de caída de la TFGe con iSGLT-2 alcanzó una diferencia de 0,94 ml/min/año a favor, comparada con la de los iDPP-4⁸.

En la actualidad no hay estudios preventivos de enfermedad renal realizados en personas sin DM (Tabla 1).

Ensayos (año)	Población	N° de pacientes/ seguimiento (años)	Historia DM2 (%)/ historia IC (%)	TFGe (min/ml/1,73 m ²)
EMPA-REG OUTCOME (2015) Empagliflozina	DM2 con ECVAE	7020 3,1	100 10	77±21
CANVAS Program (2017) Canagliflozina	DM2 con ECVAE o múltiples FRCV	10142 2,4	100 14	76±20
DECLARE-TIMI 58 (2019) Dapagliflozina	DM2 con ECVAE o múltiples FRCV	17160 4,2	100 10	85±16
VERTIS CV (2020) Ertrugliflozina	DM2 con ECVAE	8246 3,0	100 24	76±21
CREDESCENCE (2019) Canagliflozina 100 mg	DM2 con ERC albuminúrica	4401 2,6	100 15	56±18
DAPA-CKD (2020) Dapagliflozina 10 mg	ERC albuminúrica con/sin DM2	4304 2,4	68 11	43±12
EMPA-KIDNEY (2023) Empagliflozina 10 mg	ERC albuminúrica o ERC (TFG2 20-45) con/sin DM2	6609 2,0	46 10	37±14
SCORED (2022) Sotagliflozina 200-400 mg	ERC con DM2 o FRCV agregados	10584 1,3	49 31	44±11
DAPA HF (2019) Dapagliflozina 10 mg	IC (FE $\leq 40\%$ y CF 2-4) con/sin DM2	4744 1,5	45 100	66±19
DELIVER (2022) Dapagliflozina 10 mg	IC (FE $> 40\%$ y CF 2-4) con/sin DM2	6263 2,3	45 100	61±19
EMPEROR-reduced (2020) Empagliflozina 10 mg	IC (FE $\leq 40\%$ y CF 2-4) con/sin DM2	3730 1,3	50 100	62±22
EMPEROR-preserved (2021) Empagliflozina 10 mg	IC (FE $\leq 40\%$ y CF 2-4) con/sin DM2	5988 2,2	49 100	61±20
SOLOIST-WHF (2021) Sotagliflozina 200-400 mg	Hospitalización reciente por IC y DM2	1222 0,8	100 100	51±17

Modificado de referencia 1.

ECVAE: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; FRCV: factores de riesgo cardiovasculares; CF: clase funcional cardíaca; FE: fracción de eyección; IC: insuficiencia cardíaca; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

Tabla 1: Características de la población incluida en estudios pivotaes realizados con iSGLT-2.

¿Está medida demostró tratar la albuminuria?

Diferentes estudios demostraron que los iSGLT-2 son efectivos para reducir la albuminuria en pacientes con y sin DM2. En el estudio DAPA-CKD, la dapagliflozina redujo la albuminuria en un 29% (IC 95% 33,1 a 25,2; $p < 0,0001$) versus placebo. La caída fue más significativa en pacientes con DM (35,1%; IC 95% 39,4 a 30,6; $p < 0,0001$) que sin DM (14,8%; IC 95% 22,9 a 5,9; $p = 0,0016$). En el grupo con mayor riesgo de progresión (RAC ≥ 300 mg/g), dapagliflozina incrementó la regresión de albuminuria (HR 1,81, IC 95% 1,60-2,05)⁹. Los efectos tanto nefro como cardioprotectores se observaron en pacientes con bloqueo del SRAA, sugiriendo probable efecto aditivo¹⁰. Un análisis de subgrupos reportó la eficacia de iSGLT-2 para reducir la progresión de ERC, sin aumento del riesgo de hiperkalemia¹¹. Los beneficios son independientes del control glucémico, TFG basal, edad, sexo, causa de ERC, enfermedad CV basal o bloqueo del SRAA, siendo mayor en pacientes albuminúricos ≥ 300 mg/g (HR 0,60; IC 95% 0,58-0,78)¹². En el estudio EMPA-REG OUTCOME, el 29% tenía microalbuminuria y el 12% macroalbuminuria. La caída de la RAC, en el grupo con microalbuminuria, fue del 25% (31 a 19%; $p < 0,0001$) y del 32% (41 a 23; $p < 0,0001$) en aquellos con macroalbuminuria. Hubo también remisión de micro a normoalbuminuria (HR 1,43, IC 95% 1,22 a 1,67; $p < 0,0001$) y de macro a micro o normoalbuminuria (HR 1,82, IC 95% 1,40 a 2,37; $p < 0,0001$)¹³.

El efecto nefroprotector fue más evidente en los grupos con albuminuria moderada/alta, con reducción de hasta un 30% del valor basal.

¿Esta medida demostró tratar la caída del filtrado?

La Tabla 1 detalla los estudios realizados con objetivos renales. El estudio CREDENCE incluyó pacientes con DM2 y ERC (TFGe de 30-90 ml/min/1,73 m², RAC > 300 hasta 5,000 mg/g y IECA/ARA II), comparando canagliflozina versus placebo, y fue el primer estudio con un objetivo renal primario compuesto de ERC avanzada o terminal (ERCA), duplicación de creatinina sérica o muerte por causa renal o CV. Fue interrumpido prematuramente a los 2,6 años por el Comité de Seguridad debido a la superioridad de la rama activa. Canagliflozina redujo el RR del compuesto renal en un 34% y de llegar a ERCA un 32%¹⁴.

El estudio DAPA-CKD se orientó a pacientes

primariamente con ERC, con o sin DM, y una TFGe > 25 ml/min/1,73m² promedio de 43 ml/min/1,73 m² y un seguimiento de 2,4 años. La droga activa mostró una reducción del 39% del compuesto primario ($\geq 50\%$ deterioro en TFGe, ERCA, o renal muerte o CV) y de 44% en el compuesto renal (sin contar a los eventos CV en el compuesto). Similar efecto ocurrió en pacientes con y sin DM¹⁵.

El estudio EMPA-Kidney incluyó pacientes con ERC, 54% sin DM, con 2 años de seguimiento. El porcentaje de pacientes que alcanzó el objetivo compuesto renal más muerte CV fue del 13,1% en el grupo empagliflozina y del 16,9% en el grupo placebo (reducción del 28%). Los resultados fueron similares en pacientes con o sin DM2, incluyendo un 35% de pacientes con TFGe ≤ 30 ml/min/1,73 m²¹⁰.

En un metaanálisis del *Renal Trialists' Consortium* (13 ensayos con 90.413 participantes), los iSGLT-2 redujeron el riesgo de progresión de la ERC en un 37%, con RR similares en pacientes con y sin DM¹⁶.

Es importante destacar que las pendientes de declinación de la función renal en el tiempo se atenuaron con el uso de gliflozinas. Referimos previamente que, en el estudio de Cohen et al., en pacientes sin ERC ni daño CV evidente, el uso de gliflozinas disminuyó la pérdida de TFGe en casi 1 ml/min/1,73 m² por año⁸. Asimismo, el estudio DAPA-CKD, en pacientes con ERC (TFGe promedio 43 ml/min/1,73 m²) mostró que, comparado con placebo, dapagliflozina redujo la caída de la TFGe 1,92 ml/min/1,73 m²/año¹⁸.

¿Esta medida previene o trata las complicaciones CV?

Existe una fuerte relación entre la ERC y los eventos CV de tipo ateroscleróticos, y sobre todo con el desarrollo de IC¹⁷. Analizaremos los estudios sobre el impacto CV en el subgrupo de paciente con ERC.

El estudio CREDENCE observó a nivel CV una reducción de internación por IC (HR 0,61; IC 95% 0,47 a 0,80; $p < 0,001$) y del combinado de eventos CVs mayores (combinación de muerte CV, infarto no fatal y ACV no fatal), (HR 0,80; IC 95% 0,67 a 0,95; $p = 0,01$) con el uso de canagliflozina. Estos puntos de análisis fueron secundarios y el 50% tenía antecedentes de eventos CV¹⁴.

Los estudios en pacientes con ERC, con o sin DM2 (DAPA-CKD y EMPA-KIDNEY), ampliaron la evidencia sobre los beneficios de iSGLT-2 en pacientes renales independientemente del estatus diabético. El estudio DAPA-CKD evidenció una

reducción del 29% del combinado de muerte CV o internación por IC (HR 0,71, IC 95% 0,55-0,92; p=0,009)¹⁸. En tanto, el estudio EMPA-KIDNEY no tuvo poder suficiente para observar la disminución del impacto CV; una menor proporción de pacientes incorporados tenía ECV o DM previa comparado con el estudio DAPA CKD, observándose una baja incidencia en la rama placebo de eventos CV¹⁰.

Un reciente metaanálisis exploró el rol de los iSGLT-2 en la prevención primaria de eventos CV ateroscleróticos. En el subgrupo de pacientes con DM2 y ERC el estudio mostró una reducción significativa del MACE (RR 0,74; IC 95% 0,61-0,89; p=0,001), infarto de miocardio (RR 0,67; IC 95% 0,47-0,97; p=0,03) y ACV (RR 0,61; IC 95% 0,41-0,91; p=0,01). Estos beneficios no se observaron en pacientes con DM2 sin ERC ni ECV previa¹⁹.

Los beneficios de los iSGLT-2 para el tratamiento de pacientes con IC, tanto con fracción de eyección reducida (FEr) como preservada (FEp),

fueron consistentes en el subgrupo de pacientes con ERC. Se observó una menor mortalidad CV o empeoramiento de IC en pacientes con ERC, tanto con empagliflozina como con dapagliflozina, con una mayor reducción del riesgo a medida que cae la TFGe. El beneficio con iSGLT-2 fue consistente en los subgrupos con diferentes niveles de albuminuria, con una mayor reducción absoluta de eventos en los pacientes con albuminuria elevada. Estos beneficios CV se extendieron en pacientes con IC, independientemente de la presencia o no de DM2²⁰⁻²³.

Los iSGLT-2 demostraron reducir eventos CV mayores (MACE) en pacientes con ERC, con o sin DM2, tanto en prevención primaria como secundaria. Finalmente, los iSGLT-2 reducen el riesgo de internación por IC y muerte CV en pacientes con IC y ERC, tanto en aquellos con FEr como FEp, independiente de su estatus diabético. La Tabla 2 resume los resultados.

Ensayos (años)	Población	RR e (IC 95%) de muerte CV o empeoramiento IC	p
CREDESCENCE (2019) Canagliflozina 100 mg	DM2 con ERC y/o albuminuria	0,69 (0,57-0,83)	p<0,05
DAPA-CKD (2020) Dapagliflozina 10 mg	ERC con/sin DM2	0,71 (0,55-0,92)	p<0,05
EMPA-KIDNEY (2023) Empagliflozina 10 mg	ERC con/sin DM2	0,84 (0,67-1,07)	NS
DAPA HF (2019) Dapagliflozina 10 mg	IC con FE reducida ≤40% y CF 2-4, con/sin DM2	Subgrupo TFG2 <60 0,71 (0,59-0,86)	p de interacción no significativo en relación al subgrupo TFGe >60 ml/min/1,73 m ²
EMPEROR-reduced (2020) Empagliflozina 10 mg	IC con FE reducida ≤40% y CF 2-4, con/sin DM2	Subgrupo TFG2 <60 0,83 (0,69-1,00)	p de interacción no significativo en relación al subgrupo TFGe >60 ml/min/1,73 m ²
DELIVER (2022) Dapagliflozina 10 mg	IC con FE preservada >40% y CF 2-4, con/sin DM2	Subgrupo TFG2 45-60 0,68 (0,54-0,87)	p de interacción no significativo en relación al subgrupo TFGe >60 ml/min/1,73 m ²
		Subgrupo TFGe <45 0,93 (0,76-1,14)	p de interacción no significativo en relación al subgrupo TFGe >60 ml/min/1,73 m ²
EMPEROR-preserved (2021) Empagliflozina 10 mg	IC con FE preservada >40% y CF 2-4, con/sin DM2	Subgrupo TFGe <60 0,78 0,66-0,91	p de interacción no significativo en relación al subgrupo TFGe >60 ml/min/1,73 m ²

Modificado de referencia 1.

CF: clase funcional cardíaca; FE: fracción de eyección; IC: insuficiencia cardíaca; CV: cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

Tabla 2: Impacto de los iSGLT-2 sobre la muerte cardiovascular o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con enfermedad renal crónica.

¿Esta medida tiene evidencia de protección renal en personas con ERC sin DM?

Luego del CREDENCE¹⁴, dos estudios pivotaes (DAPA-CKD y EMPA-Kidney) evaluaron el efecto de las gliflozinas en pacientes portadores de ERC de etiología no diabética (32,5% y 54% respectivamente). Se excluyeron aquellos con DM1, trasplante, nefritis lúpica, vasculitis asociada a ANCA, inmunosuprimidos (incluyendo dosis de prednisona >45 mg o equivalente) y con enfermedad poliquística.

Previamente se ha descripto que el punto final primario se redujo con dapagliflozina un 39%, similar para pacientes con y sin DM2. Asimismo, disminuyó el riesgo de mortalidad por todas las causas o internación por IC un 29%, con un número necesario a tratar (NNT) para reducir un evento de 19¹⁶. En un subanálisis del estudio que incluyó a pacientes con nefropatía por IgA, el RR del punto final primario se redujo un 79%²⁴.

En el estudio EMPA-Kidney, en pacientes tratados con empagliflozina, la reducción en el punto final primario fue del 28%, sin diferencias entre la población con y sin DM. En la hospitalización por IC, o muerte CV, el descenso del riesgo no alcanzó significancia¹⁰.

Ambos estudios confirmaron que los inhibidores de SGLT-2 tienen un lugar central para tratar la ERD o la ER no diabética. Parafraseando el texto de Anders: "La nefrología después de los estudios DAPA-CKD y EMPA-Kidney no volverá a ser la misma"²⁵.

¿A quién, cómo y cuándo indicarlos?

En el estudio DECLARE el 61,5% de la población tenía bajo riesgo renal (según KDIGO), con una TFGe >60 ml/min y el 68% de los pacientes no presentaba albuminuria. Se observó un 46% de reducción en la incidencia de nefropatía y una disminución significativa de la RAC en el aproximadamente 30% de los pacientes que superaban los ≥ 30 mg/g^{5,26}. Un estudio de la vida real, en pacientes con DM2 sin daño renal o CV, mostró la reducción de aparición de un objetivo renal compuesto de alrededor del 30%⁸.

En los estudios EMPA-REG, CANVAS en DM2, con el MACE como objetivo primario, los subgrupos de pacientes con TFGe mayor o menor de 60 ml/min/1,73 m² tuvieron beneficios CV y renales^{2,27}. Los estudios que tuvieron como objetivo primario un compuesto renal en pacientes con

TFGe <60ml/min y/o albuminuria (CREDENCE, DAPA-CKD y EMPA-KIDNEY) mostraron una disminución del objetivo renal compuesto del 34, 44 y 29%, respectivamente^{10,14,18}.

Otro grupo beneficiado por el tratamiento con iSGLT-2 fue el de pacientes con IC. Este escenario tiene un reconocido impacto negativo sobre la funcionalidad y la salud renal debido a la caída del gasto cardíaco y de la perfusión renal, congestión abdominal y renal, proteinuria y estado inflamatorio. En estos pacientes el tratamiento con iSGLT-2 disminuyó la progresión de la nefropatía, tanto en pacientes con IC con FEr como FEp. Según la evidencia de los estudios EMPEROR REDUCED y PRESERVED, y de los estudios DAPA HF, las gliflozinas evidenciaron una reducción del compuesto renal del 50, 5 y 29%^{20,22,23}. El efecto fue neutro en el estudio Deliver²⁸.

Del análisis de la información surge que una intervención temprana con iSGLT-2 en pacientes en riesgo renal/CV sería una estrategia terapéutica temprana que podría, por lo menos para una mayoría de pacientes, cambiar favorablemente la progresión de enfermedades muy prevalentes.

Una reciente publicación estima un eventual retraso al inicio del tratamiento sustitutivo renal, extrapolando resultados del estudio EMPA-KIDNEY. Si se iniciara tratamiento con iSGLT-2 con TFGe de 85 ml/min/1,73 m², la demora de llegada a ERCA y diálisis versus placebo podría ser de 26 años, con las implicancias multilaterales que ello tiene²⁹.

De acuerdo con los datos disponibles hasta la actualidad se debería considerar, en poblaciones vulnerables como los ancianos, el cuidado con el uso concomitante de diuréticos, o las interacciones, debido al efecto natriurético e hipotensor del tratamiento con iSGLT-2³⁰. Debe tenerse en cuenta la falta de evidencia sobre el potencial beneficio en pacientes con DM1, poliquistosis renal y ERC secundaria a algunas colagenopatías.

En conclusión, podemos mencionar que las normas KDIGO establecen que todo paciente con ERD debe iniciar tratamiento con un iSGLT-2 hasta una TFGe \geq de 20 ml/min/1,73 m². Una vez iniciado, el tratamiento con iSGLT-2 se puede continuar, independientemente de los niveles de TFGe, hasta la terapia de sustitución renal. Hasta el momento no existe evidencia que sustente continuar el tratamiento durante la diálisis o el trasplante renal.

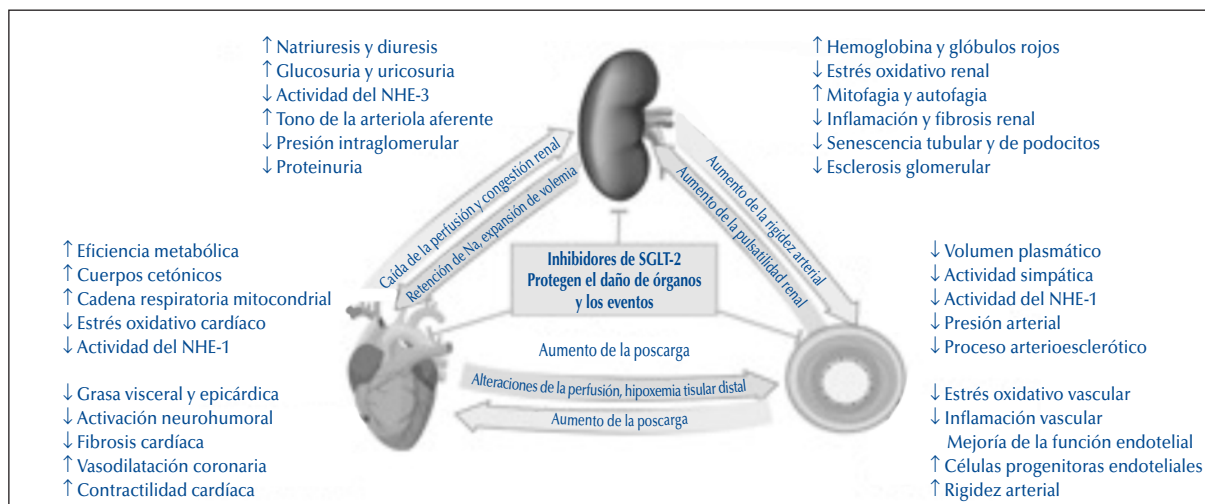


Figura: Inhibidores de iSGLT-2. Mecanismos de protección renal y cardiovascular.

Conclusiones

Las evidencias con las gliflozinas se suman rápidamente, ampliando el horizonte más allá de sus beneficios metabólicos. Los iSGLT-2 han revolucionado el tratamiento de múltiples enfermedades crónicas. En nuestro país, las Sociedades Argentinas de Nefrología, Diabetes, Cardiología e Hipertensión Arterial han elaborado un Documento³¹.

La Figura representa los principales mecanismos de interacción en las lesiones asociadas de los riñones, las arterias y el corazón. Son múltiples las vías y cascadas patogénicas en que estas drogas intervienen, aunque sobresale como efecto principal la protección de células y tejidos, lo cual incluye el corazón, las arterias, el cerebro, el hígado y centralmente los riñones. Estos mecanismos de protección logran mejorar la eficiencia de la respiración celular a nivel mitocondrial, generando una menor cantidad de especies reactivas del oxígeno, interfiriendo en las cascadas inflamatorias y favoreciendo los procesos de mitofagia, autofagia y la reparación celular de los tejidos. Gran parte de esta novedosa información proviene de estudios hechos en células, y tejidos cardíaco y renal^{32,33}. Muchos detalles aún se desconocen y están bajo intensa investigación, pero los beneficios generados por el uso de gliflozinas son contundentes.

Es opinión de este Grupo que, en la medida en que estas drogas pasen la prueba del tiempo, sus costos sean más accesibles, se supere la barrera de la inercia médica, y se incorporen al arsenal terapéutico en la atención primaria, las gliflozinas serán drogas de primera línea, no solo en los pacientes con DM, IC y ERC, sino en la prevención y tratamiento de varias enfermedades crónicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Inserra F, Lavenia G, Taylor MF, Castellaro C. Protección cardiovascular, renal y cerebral de los iSGLT2. Mecanismos hemodinámicos, tisulares y celulares implicados. *Rev Nefrol Dial Traspl* 2023;43:184-196.
2. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:323-334.
3. Levin A, Perkovic V, Wheeler DC, et al. Empagliflozin and cardiovascular and kidney outcomes across KDIGO risk categories: post hoc analysis of a randomized, double blind, placebo-controlled, multinational trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:1433-44.
4. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657.
5. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-35.
6. Mosenson O, Raz I, Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and prevention of kidney disease among patients with type 2 diabetes: post hoc analyses from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Diabetes Care* 2022;45:2350-9.
7. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393(10166):31-39.
8. Cohen CM, Schechter M, Rozenberg A, et al. Long-term, real-world kidney outcomes with SGLT2i versus DPP4i in type 2 diabetes without cardiovascular or kidney disease. *CJASN* 2023;18:1153-1162.
9. Jongs N, Greene T, Chertow GM, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:755-766.
10. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, et al.; The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023; 12;388:117-127.
11. Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:610-621.

12. Sarraju A, Li J, Cannon CP, et al. Effects of canagliflozin on cardiovascular, renal, and safety outcomes in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease according to history of heart failure. Results from the CREDENCE trial. *Am Heart J* 2021; 233:141-148.
13. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT-2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:845-854.
14. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-2306.
15. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:22-31.
16. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group, & SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium (2022). Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022;400(10365):1788-1801.
17. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629-36.
18. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-1446.
19. Rahman H, Khan SU, Lone AN, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. A meta-Analysis of randomized trials and systematic review. *J Am Heart Assoc* 2023;12(16):e030578.
20. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martínez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
21. Mc Causland FR, Claggett BL, Vaduganathan M, et al. Dapagliflozin and kidney outcomes in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. A prespecified analysis of the DELIVER. Randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2023; 8:56-65.
22. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24.
23. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451-1461.
24. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2021;100:215-224.
25. Anders HJ, Peired AJ, Romagnani P. SGLT-2 inhibition requires reconsideration of fundamental paradigms in chronic kidney disease, 'diabetic nephropathy', IgA nephropathy and podocytopathies with FSGS lesions. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:1609-1615.
26. Mosenzon O, Wiviott SD, Heerspink HJL, et al. The effect of dapagliflozin on albuminuria in DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care* 2021;44:1805-1815.
27. Zinman B, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.
28. Solomon S, McMurray JV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;387:1089-1098.
29. Fernández-Fernández B, Sarafidis P, Soler MJ, Ortiz A. EMPA-KIDNEY: expanding the range of kidney protection by SGLT2 inhibitors. *Clin Kidney J* 2023 Jun 16;16(8):1187-1198.
30. Mascolo A, Di Napoli R, Balzano N, et al. Safety profile of SGLT2 inhibitors. A brief summary. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:1010693.
31. Inserra F, Castellaro C, Elbert A, Forte E, Waisman G, et al. Toma de posición. Efecto de los iSGLT2 sobre la presión arterial, el daño vascular, la enfermedad renal y el riesgo cardiovascular asociado. *Rev Argent Cardiol* 2023;91(Sup 6):1-18.
32. Packer M. Critical reanalysis of the mechanisms underlying the cardiorenal benefits of SGLT-2 inhibitors and reaffirmation of the nutrient deprivation signaling/autophagy hypothesis. *Circulation* 2022;146:1383-1405.
33. Sanz RL, Inserra F, García-Menéndez S, et al. Metabolic syndrome and cardiac remodeling due to mitochondrial oxidative stress involving gliflozins and sirtuins. *Curr Hypertens Rep* 2023;25:91-106.