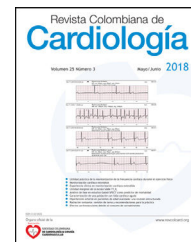




ASOCIACIÓN
SOCIEDAD COLOMBIANA
DE CARDIOLOGÍA & CIRUGÍA
CARDIOVASCULAR

Revista Colombiana de Cardiología

www.elsevier.es/revcolcar



ARTÍCULO ESPECIAL

El futuro en investigación y qué esperar de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 —i-SGLT2—



Juan Esteban Gómez Mesa^{a,*}, María Claudia Montes^a y José Ramón González Juanatey^b

^a Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia

^b Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela, España

Recibido el 3 de diciembre de 2019; aceptado el 17 de diciembre de 2019

PALABRAS CLAVE

Diabetes;
Insuficiencia
cardíaca;
Tratamiento

KEYWORDS

Diabetes;
Heart failure;
Treatment

Resumen Como bien se ha expresado a lo largo de este documento, la diabetes mellitus es una epidemia en salud pública, la cual se ha relacionado con complicaciones macrovasculares y microvasculares que llevan a una alta morbilidad y mortalidad cardiovascular. A partir del 2008, la Administración de Drogas y Alimentos (FDA, su sigla en inglés por Food and Drug Administration), ente regulatorio en los Estados Unidos, determinó la evaluación de la seguridad cardiovascular para todas las moléculas antidiabéticas. Esto ha generado gran número de nuevos estudios con nuevos medicamentos que buscan demostrar protección cardiovascular más allá del control glicémico. Este artículo describe los principales estudios que se están realizando con los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (i-SGLT2) en pacientes con insuficiencia cardíaca con y sin diabetes.

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

The future in research and what to expect from SGLT2i

Abstract As has been shown throughout this article, diabetes mellitus is a public health epidemic. It has been associated with macrovascular and microvascular complications that have a high cardiovascular morbidity and mortality. Since 2008, the American Food and Drug Administration (FDA) evaluated the cardiovascular safety of all the anti-diabetic drugs. This has led to a large number of studies with new drugs that seek to demonstrate cardiovascular protection beyond that of glycaemic control. A description is presented of the principal studies that are

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juan.gomez.me@fvl.org (J.E. Gómez Mesa).

being carried out with sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors in patients with heart failure and with and without diabetes.

© 2019 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

La evaluación de la seguridad de los tratamientos para la diabetes mellitus ha sido una exigencia desde el 2008¹ debido a la alerta generada por la mayor tasa de infarto cardiaco que se presentó con la rosiglitazona^{2,3}. Entre estos nuevos medicamentos desarrollados recientemente están los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (i-SGLT2)⁴. Los estudios con i-SGLT2 en pacientes con diabetes mellitus han demostrado disminución de muerte cardiovascular (32%)⁵ y de las hospitalizaciones por falla cardíaca (35%)⁶. Adicionalmente, este beneficio ha sido demostrado en pacientes con falla cardíaca, independiente de la presencia de diabetes⁷. Por esta razón, y dada la creciente epidemia de enfermedades cardiovasculares y de diabetes mellitus, han venido estudiándose nuevos beneficios de las indicaciones de los i-SGLT2 en pacientes con falla cardíaca, con y sin diagnóstico de diabetes mellitus.

Para identificar los estudios más relevantes en la actualidad se realizó una búsqueda de la literatura que incluyó hombres o mujeres mayores de 18 años y experimentos clínicos aleatorizados en fase 3 con intervención activa, que permitieran conocer nuevos tratamientos o nuevas indica-

ciones de tratamiento comparado con la terapia estándar. Se realizó la búsqueda en la base de datos de clinical trials, central e ICTRP portal, mediante los siguientes términos: [“Heart Failure” AND “Diabetes” AND “Antidiabetics”] y [“Heart Failure” AND “Antidiabetics”]. Se complementó la búsqueda por grupo farmacológico (biguanidas, tiazolinedionas, sulfonilureas, análogos GLP-1, inhibidores de la DPP-4, iSGLT-2 y meglitinidas) de manera que coincidieran con los resultados obtenidos con los criterios de búsqueda planteados. Se incluyeron estudios que en su condición de “reclutamiento” se encontraban en reclutamiento activo, activo pero no reclutando (en seguimiento), terminado (se completó tempranamente el reclutamiento y el seguimiento) o completado (no está reclutando y ya se completó el último seguimiento). Se encontraron 3 estudios en pacientes diabéticos con falla cardíaca y 7 estudios en pacientes con falla cardíaca (con o sin diabetes mellitus) en quienes se evalúan diferentes intervenciones (antidiabéticos orales). Más de la mitad de estos estudios se realizan en pacientes con fracción de eyección preservada.

Metodología de los estudios incluidos (tablas 1 y 2)

Tabla 1 Pacientes con diabetes mellitus y falla cardíaca que reciben antidiabéticos

Intervención	Estudio	Epónimo	Patrocinador	Año	Diseño	Fase
Sotagliflozina	Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure	SOLOIST-WHF Trial	Sanofi	FI: 11 de junio de 2018 FF: junio de 2021	Aleatorizado Asignación paralela con enmascaramiento cuádruple Multicéntrico Fase 3	Reclutamiento
Ertugliflozina	Effect of Ertugliflozin on Cardiac Function in Diabetes	ERTU-GLS	Soo Lim et al. MSD Korea Ltd.	FI: 1 de junio de 2019 FF: 30 de octubre de 2020	Aleatorizado Asignación paralela con enmascaramiento cuádruple Unicéntrico Fase 3	Reclutamiento
Pioglitazona + Dapagliflozina	Effect of Dapagliflozin Plus Low Dose Pioglitazone on Hospitalization Rate in Patients With HF and HFpEF	N/A	Hamad Medical Corporation	FI: marzo de 2019 FF: diciembre de 2021	Aleatorizado Asignación paralela con enmascaramiento simple Unicéntrico Fase 3	Sin reclutamiento

Tabla 2 Pacientes con falla cardíaca (con o sin diabetes mellitus) que reciben antidiabéticos

Intervención	Estudio	Epónimo	Patrocinador	Año	Diseño	Fase
Empagliflozina	EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction	EMPEROR-Reduced	Boehringer Ingelheim	FI: 6 de marzo de 2017 FF: 20 de julio de 2020	Aleatorizado Asignación paralela con enmascaramiento doble Multicéntrico Fase 3	Reclutamiento
Empagliflozina	EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Preserved Ejection Fraction	EMPEROR-Preserved	Boehringer Ingelheim	FI: 2 de marzo de 2017 FF: 9 de noviembre de 2020	Aleatorizado Asignación paralela con enmascaramiento doble Multicéntrico Fase 3	Reclutamiento
Empagliflozina	Evaluate the Effect of 12 Weeks Treatment of Once Daily EMPagliflozin 10 mg Compared With Placebo on ExeRcise Ability and Heart Failure Symptoms, In Patients With Chronic HeArT FailUre With Reduced Ejection Fraction (HFrEF)	EMPERIAL-reduced)	Boehringer Ingelheim	FI: 20 de marzo de 2018 FF: 7 de octubre de 2019	Aleatorizado Asignación paralela con enmascaramiento doble Multicéntrico Fase 3	Completado
Empagliflozina	90-day Superiority Trial to Evaluate the Effect on Clinical Benefit, Safety and Tolerability of Once Daily Oral EMPagliflozin 10 mg Compared to Placebo, Initiated in Patients Hospitalised for acUte Heart failUre (de Novo or Decompensated Chronic HF) Who Have Been StabilisEd	EMPULSE	Boehringer Ingelheim	FI: 5 de marzo de 2020 FF: 3 de julio de 2021	Aleatorizado Asignación paralela con enmascaramiento doble Multicéntrico Fase 3	No reclutando
Empagliflozina	Mechanistic Cardiac Magnetic Resonance Study to Investigate the Effects of Empagliflozin Treatment on Cardiac Physiology and Metabolism in Patients With Heart Failure	EMPA-VISION	Boehringer Ingelheim	FI: 1 de marzo de 2018 FF: 15 de abril de 2020	Aleatorizado Asignación paralela con enmascaramiento doble Unicéntrico Fase 3	Reclutamiento
Dapagliflozina	Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Reducing CV Death or Worsening Heart Failure in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (HFpEF)	DELIVER	AstraZeneca	FI: 27 de agosto de 2018 FF: 22 de junio de 2021	Aleatorizado Asignación paralela con enmascaramiento cuádruple Multicéntrico Fase 3	Reclutamiento
Dapagliflozina	Study Evaluating the Effect of Dapagliflozin on Exercise Capacity in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction	DETERMINE-preserved	AstraZeneca	FI: 4 de abril de 2019 FF: 3 de julio de 2020	Aleatorizado Asignación paralela con enmascaramiento triple Multicéntrico Fase 3	Reclutamiento

Características de la población y objetivo primario (tablas 3 y 4)

Tabla 3 Pacientes con diabetes mellitus y falla cardíaca que reciben antidiabéticos

Intervención	Comparador	n	Población (tipo falla cardíaca/diabetes mellitus)	Objetivo primario
Sotagliflozina	Placebo	4.000	18 a 85 años Falla cardíaca crónica agudamente descompensada DM2	Reducción de mortalidad cardiovascular y morbilidad (compuesto de muerte cardiovascular u hospitalización por falla cardíaca) en pacientes hemodinámicamente estables
Ertugliflozina	Placebo	120	20 a 75 años Falla cardíaca estadio B DM2	Cambio en <i>strain</i> longitudinal global (medición: base, 12 semanas y 24 semanas)
Pioglitazona + Dapagliflozina	Placebo	648	18 a 80 años Falla cardíaca con FEVI $\geq 50\%$ DM2	Tiempo a primera hospitalización (> 24 horas de infusión intravenosa de diurético) por falla cardíaca posterior al inicio de la intervención.

Tabla 4 Pacientes con falla cardíaca (con o sin diabetes mellitus) que reciben antidiabéticos

Intervención	Comparador	n	Población (tipo falla cardíaca/diabetes mellitus)	Objetivo primario
Empagliflozina	Placebo	3.600	18 años Falla cardíaca crónica con FEVI $\leq 40\%$ Presencia o no de DM2	Desenlace compuesto primario: tiempo a primer evento cardiovascular adjudicado de muerte u hospitalización por falla cardíaca en pacientes con falla cardíaca y FEVI reducida.
Empagliflozina	Placebo	5.750	18 años Falla cardíaca crónica con FEVI > 40% Presencia o no de DM2	Desenlace compuesto primario: tiempo a primer evento cardiovascular adjudicado de muerte u hospitalización por falla cardíaca en pacientes con falla cardíaca y FEVI preservada.
Empagliflozina	Placebo	312	≥ 18 años Falla cardíaca crónica FEVI $\leq 40\%$ Presencia o no de DM2	Cambio de base a 12 semanas en la capacidad de ejercicio medido en la distancia de la caminata de 6 minutos.
Empagliflozina	Placebo	500	≥ 18 años Falla cardíaca de novo o falla cardíaca crónica agudamente descompensada Presencia o no de DM2	Desenlace compuesto jerárquico: tiempo a muerte, número de eventos de falla cardíaca, tiempo a primer evento de falla cardíaca, cambio en el KCCQ-CSS de base hasta 90 días del tratamiento.
Empagliflozina	Placebo	86	≥ 18 años Falla cardíaca crónica con FEVI $\geq 50\%$ o $\leq 40\%$ Presencia o no de DM2	Cambio de la razón PCr/ATP en reposo de base y a las 12 semanas, medido por 31P MRS
Dapagliflozina	Placebo	4.700	40 a 130 años Falla cardíaca crónica con FEVI > 40% Presencia o no de DM2	Tiempo a primera aparición de cualquiera del compuesto: muerte cardiovascular, hospitalización por falla cardíaca, visita urgente por falla cardíaca (urgencias o visita ambulatoria)
Dapagliflozina	Placebo	500	40 a 150 años Falla cardíaca crónica FEVI > 40% Presencia o no de DM2	Cambio en la caminata de 6 minutos medida de base y a la semana 16.

KCCQ-CSS: cuestionario de calidad de vida de miocardiopatías de Kansas; PCR: fosfocreatina. ATP: adenosín trifosfato. 31 P MRS: resonancia magnética por espectroscopia 31 P.

Conclusión

En la actualidad se realizan varios estudios con i-SGLT2 que buscan demostrar su beneficio en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con insuficiencia cardíaca con función reducida y preservada, independiente de la presencia de diabetes mellitus tipo 2. También se llevan a cabo estudios a nivel fisiológico (fase 2) para entender otros mecanismos por los cuales este grupo farmacológico ha contribuido a la disminución de la morbilidad. No se encontraron estudios de fase 3 que incluyeran grupos farmacológicos diferentes a los i-SGLT2, excepto con pioglitazona (tiazolidinediona) en combinación con dapagliflozina en pacientes con falla cardíaca y fracción de eyección preservada.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

1. Opingari E, Patridge A, Verma S, Bajaj H. SGLT2 inhibitors: practical considerations and recommendations for cardiologists. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33:676–82.
2. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes – mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation*. 2016;133:2459–502.
3. Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry diabetes mellitus: evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to Guidance for Industry. 2008.
4. Singh AK, Aingh R. SAVOR-TIMI to SUSTAIN-6: a critical comparison of cardiovascular outcome trials of antidiabetic drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10:429–42.
5. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323–34.
6. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644–57.
7. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Eng J Med*. 2019, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.