

EDITORIAL

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2, nueva droga para el arsenal reumatológico?

Mayra Castillo Jurado

Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo.
Guayaquil, Ecuador

Actualmente recibimos con mucha frecuencia pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes (ERA) tratados con dapagliflozina (Forxiga) o empagliflozina (Jardiance), prescritos por motivos tan diversos como insuficiencia cardíaca, proteinuria u obesidad. En un estudio observacional multicéntrico (Boston y Calgary) se identificó que de 488 pacientes con ERA a 386 se les prescribió empagliflozina, 54 dapagliflozina y 48 canagliflozina. La mayoría (77,25%) de esta población tenía diabetes tipo 2, enfermedad renal 58,40%, obesidad 36,48% e insuficiencia cardíaca 32,17%.¹ Se torna imperativo saber su mecanismo de acción y por qué pueden ser útiles en nuestros pacientes con ERA.

Estos fármacos son una clase de hipoglucemiantes orales utilizados inicialmente para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Actúan como inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2i, por sus siglas en inglés), reduciendo la reabsorción de glucosa en las células epiteliales del túbulo renal proximal, lo que resulta en disminución de los niveles de glucosa y hemoglobina glicosilada en sangre.² También se ha demostrado que ayudan a perder peso, disminuyen la enfermedad aterosclerótica y riesgo cardiovascular, mejoran la insuficiencia cardíaca, reducen el nivel de proteinuria (en pacientes diabéticos) y previenen la progresión a enfermedad renal en etapa terminal (ERET) en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC).^{3,4}

La eficacia renoprotectora de los iSGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina) se ha extendido a la enfermedad renal crónica de origen no diabético, puesto que disminuyen la presión intraglomerular y modulan la presión arterial.⁵

Se ha reportado que pueden bloquear la respuesta inflamatoria inducida por lipopolisacáridos y la mediada por NLRP3 (complejo de señalización intracelular que activa la pro-caspasa-1 e induce el procesamiento de las citoquinas inflamatorias) y regular la polarización de macrófagos lo que reduce la inflamación, la aterosclerosis y modula la disfunción

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, a new drug for the rheumatological arsenal?

CORRESPONDENCIA

mayracastillo.md@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-4024-8671>

endotelial; mecanismos fisiopatológicos que se encuentran alterados en el lupus eritematoso y otras ERA.⁶

Los SGLT2i podrían tener múltiples beneficios en pacientes con ERA, aunque inicialmente esta población fue excluida de estudios de esta naturaleza debido al aumento teórico del riesgo de infección en personas inmunodeprimidas. El estudio DAPA-CKD (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcome in the Chronic Kidney Disease) reclutó 4304 pacientes con ERC con y sin DM2, randomizados 1:1 para recibir dapagliflozina o placebo.⁷

Este estudio demostró que la dapagliflozina asociada a terapia standard (bloqueadores del sistema renina-angiotensina) mejora la tasa de filtración glomerular esperada (eGFR por las siglas en inglés), disminuye la albuminuria, progresión a ERCT y mortalidad por todas las causas con respecto al placebo. El estudio también concluyó que el efecto renoprotector de la dapagliflozina es aditivo al efecto de los bloqueadores del sistema renina-angiotensina. Se excluyeron pacientes con diabetes tipo 1, poliquistosis renal autosómica dominante, vasculitis asociada a ANCA y nefritis lúpica (NL). En un subanálisis de 270 pacientes con nefropatía por IgA, reclutados en este estudio, la dapagliflozina redujo en un 71% la progresión a ERCT y mortalidad por causa renal o cardiovascular frente a placebo, sugiriendo el mismo potencial en pacientes con glomerulonefritis más comunes.⁸ Los eventos adversos fueron similares tanto en el grupo que recibió la dapagliflozina como en el grupo placebo.

La data disponible apuntaba a un efecto de clase de SGLT2i, siendo demostrado en el estudio EMPA-KIDNEY (Study of Heart and Kidney Protection with Empagliflozin),⁹ un ensayo clínico internacional, randomizado, doble ciego, placebo controlado que enroló 6609 pacientes con ERC con o sin diabetes. Este estudio incluyó pacientes con NL bajo inmunosupresión estable. La progresión de la enfermedad renal o muerte de causa cardiovascular ocurrió en el 13.1% de los pacientes en el grupo con empagliflozina y 16.9% de los pacientes en el grupo placebo (P 0.001). Los resultados fueron consistentes entre los pacientes con o sin diabetes y entre los subgrupos definidos por el rango de eGFR incluyendo aquellos pacientes con un filtrado glomerular menor a 30 ml/minuto/1.73 m.

Wang H, et al condujo un estudio fase I/II de seguridad y eficacia de dapagliflozina en pacientes chinos con lupus eritematoso con o sin NL.¹⁰ A pesar de ser un estudio de etiqueta abierta, no controlado, se describió en un total de 38 pacientes enrolados, 19 eventos adversos (EA) de los cuales 8 llevaron a discontinuar la droga y de éstos, 4 se atribuyeron directamente al uso de dapagliflozina. Se registraron 2 EA graves (una reactivación lúpica y una neumonía fúngica). Se observó reducción de la dosis de prednisona en un 30%. En el grupo con NL (n=17), la adición de dapagliflozina no redujo el nivel de proteinuria ni la actividad de la enfermedad.

En otro estudio observacional en donde se emparejó 466 pacientes con ERA y 427 sin ERA a los que se les prescribió iSGLT2, las infecciones por hongos (9,9% frente a 6,1%; p 0,04) y síntomas musculares (p. ej., mialgias y debilidad; 3,4% vs 0,9%, p 0,01) fueron más frecuentes en pacientes con ERA. El aumento del riesgo de eventos adversos en aque-

llos con ERA (HR 1,74 [IC del 95%: 1,33, 2,29]) persistió tras el ajuste por el uso de glucocorticoides y FARME (HR 1,80 [IC del 95%: 1,34, 2,40]).¹¹

En general los eventos adversos más reportados con estas drogas son hipotensión, cetoacidosis, infecciones micóticas genitales, pielonefritis, hipoglucemia cuando se usan con insulina. Cabe mencionar que no producen hipoglucemia en pacientes no diabéticos.¹²

A la fecha se puede determinar que los SGLT2i tienen un perfil de seguridad aceptable en pacientes con ERA, que ejercen un efecto cardio y renoprotector demostrado en los estudios EMPA-KIDNEY y DAPA-CKD que resulta beneficioso en nuestros pacientes con estados proinflamatorios. Tienen aprobación de la FDA desde el 2016 en pacientes con enfermedad cardiovascular y desde el 2018 por la Asociación Americana de Diabetes con recomendación nivel B para pacientes con diabetes mellitus 2 y enfermedad cardiovascular previa. Sin embargo, se necesitan estudios randomizados controlados de mayor escala en la población con nefritis lúpica para establecer su real utilidad, retrasan la caída del filtrado glomerular y la progresión a ERET pero no han demostrado influir sobre la actividad de la enfermedad o la proteinuria.

REFERENCIAS

1. Oakes E, Ellrodt J, Choi M, Guan H, Costenbader K. Prescribing Patterns of SGLT2 Inhibitors for Patients with Autoimmune Rheumatic Disease [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2022; 74 (suppl 9). <https://acrabstracts.org/abstract/prescribing-patterns-of-sgl2-inhibitors-forpatients-with-autoimmune-rheumatic-disease/>. Accessed November 21, 2023.
2. Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Annu Rev Med.* 2015; 66:255–70.
3. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7:606–17.
4. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377:644–57.
5. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med Overseas Ed.* 2020; 383:1436–46.
6. Abdollahi E, Keyhanfar F, Delbandi A-A, et al. Dapagliflozin exerts anti-inflammatory effects via inhibition of LPS-induced TLR-4 overexpression and NF-κB activation in human endothelial cells and differentiated macrophages. *Eur J Pharmacol.* 2022; 918:174715.
7. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436–1446. doi:10.1056/NEJMoa2024816.
8. Tesař V. SGLT2 inhibitors in non-diabetic kidney disease. *Adv Clin Exp Med.* 2022;31(2):105–107. doi:10.17219/acem/145734.
9. Herrington WG, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2023;388(2):117–27.

10. Wang H, Li T, Sun F, et al. Safety and efficacy of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with systemic lupus erythematosus: a phase I/II trial. *RMD Open* 2022; 8: e002686. doi:10.1136/rmdopen-2022-002686.
11. Oakes E, Ellrodt J, Choi M, Yee J, Guan H, Costenbader K. Adverse Events Among Patients with and Without Autoimmune Rheumatic Disease Prescribed SGLT2 Inhibitors [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2023; 75 (suppl 9). <https://acrabstracts.org/abstract/adverse-events-among-patients-with-and-without-autoimmune-rheumatic-disease-prescribed-sgl2-inhibitors/>.
12. Kale A, et al. Lupus Nephritis: New and Emerging Biologic and Targeted Therapies. *BioDrugs* (2023) 37:463–475. <https://doi.org/10.1007/s40259-023-00597-3>.