

# La FDA aprueba el uso de la sotagliflozina para prevenir la insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes.

Miguel Valverde Urrea

Departamento de Ciencias del Mar y Biología Aplicada. Universidad de Alicante.

*La sotagliflozina ha demostrado reducir la hospitalización y la mortalidad por fallo coronario en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2, con insuficiencia cardíaca o con enfermedad renal crónica. Por el momento, el fármaco no se ha aprobado para su comercialización en Europa, ya que fue retirado a petición del titular de la comercialización.*

La sotagliflozina es un potente inhibidor selectivo de los cotransportadores 1 y 2 sodio-glucosa (SGLT1 y SGLT2), inhibiendo más eficazmente el SGLT1 que otros fármacos similares presentes en el mercado (1). Ambos cotransportadores se encuentran sobreexpresados en pacientes con diabetes y diferentes patologías cardíacas (2,3). En humanos, el SGLT2 se expresa principalmente en el riñón, mientras que el SGLT1 se encuentra en el riñón, intestino delgado, hígado, corazón y pulmón (4). La inhibición del SGLT2 reduce la absorción de la glucosa en el riñón, evita niveles plasmáticos elevados de glucosa e induce una protección indirecta de la función cardíaca (5). Además, algunos estudios afirman que los inhibidores del SGLT2 también pueden inhibir el intercambiador sodio-hidrógeno (NHE1) (6) y el canal de sodio dependiente de voltaje 1.5 (NaV 1.5) (7), lo que reduce la producción de especies reactivas de oxígeno (8). Por otro lado, la inhibición del SGLT1 en los miocitos evita la acumulación de glucosa en el interior celular e inhibe la expresión de genes proinflamatorios (9), reduciendo también el estrés oxidativo (10). Por tanto, el mecanismo de acción es complejo, actuando tanto directamente inhibiendo

el SGLT1 presente en los miocitos, como indirectamente inhibiendo el SGLT2 en el riñón, así como el NH21 y NaV 1.5.

El ensayo clínico SCORED (11), realizado en 10584 pacientes, analizó el efecto de la sotagliflozina en los eventos cardiovasculares y renales en participantes con diabetes tipo II e insuficiencia renal moderada. Para ello, se dividieron los pacientes en dos grupos: uno al cual se le administró 200 mg al día del fármaco y otro grupo al que se le administró placebo. Durante 16 meses se registraron las muertes, hospitalizaciones y visitas a urgencias debido a eventos cardiovasculares. Los investigadores observaron una reducción significativa del número de eventos en el grupo tratado con sotagliflozina con respecto al grupo control (5,6 vs 7,5 eventos por 100 pacientes al año). Por otro lado, los ingresos hospitalarios debido a eventos cardiovasculares fueron significativamente menores en los pacientes tratados con el fármaco (3,5 vs 5,1 eventos por 100 pacientes al año). También se observó un menor número de muertes relacionadas con eventos cardiovasculares en el grupo tratado con sotagliflozina; sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente

significativas. En cuanto a los efectos secundarios, no se encontraron diferencias en la tasa de abandono entre los dos grupos; no obstante, un mayor número de pacientes tratados con el fármaco desarrollaron efectos secundarios respecto al grupo control, entre los que destacan diarrea (8,5%), disminución del volumen sanguíneo (5,3%), infecciones micóticas genitales, especialmente en el sexo femenino (2,4%) y cetoacidosis diabética (0,6%).

En cuanto a las propiedades farmacocinéticas, se trata de un fármaco con una biodisponibilidad de aproximadamente el 25%, que alcanza una concentración máxima en sangre 1,25-3 horas después de la administración del fármaco. La absorción y la biodisponibilidad se ven notablemente afectadas cuando se administra con alimentos muy calóricos, por lo que su administración se recomienda como máximo una hora antes de la primera comida del día (12). El fármaco es principalmente metabolizado por el citocromo CYP3A4, por lo que se deben tomar precauciones con fármacos que también sean metabolizados por esta enzima. Se ha de tener especial precaución en pacientes que también son tratados con digoxina, inductores de la uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasa o litio, ya que pueden aumentar o disminuir la concentración plasmática de la sotagliflozina. Por otro lado, se ha de monitorizar a los pacientes que presenten insuficiencia hepática moderada o grave (12).

La aprobación de este inhibidor dual de SGLT1 y SGLT2 abre el camino al uso de nuevos fármacos inhibidores de estos dos cotransportadores para el tratamiento de enfermedades cardíacas, relacionadas con la diabetes o en ausencia de esta.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lapuerta P, Zambrowicz B, Strumph P, Sands A. Development of sotagliflozin, a dual sodium-dependent glucose transporter 1/2 inhibitor. *Diabetes Vasc Dis Res*, 2015; 12(2):101-110.
2. Umino H, Hasegawa K, Minakuchi H, Muraoka H, Kawaguchi T, Kanda T, Tokuyama H, Wakino S, Itoh H. High Basolateral Glucose Increases Sodium-Glucose Cotransporter 2 and Reduces Sirtuin-1 in Renal Tubules through Glucose Transporter-2 Detection. *Sci. Rep*, 2018; 8, 6791.
3. Li Z, Agrawal V, Ramratnam M, Sharma RK, D'Auria S, Sincoular A, Jakubiak M, Music ML, Kutschke WJ, Huang XN, Gifford L, Ahmad F. Cardiac sodium-dependent glucose cotransporter 1 is a novel mediator of ischaemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res*, 2019; 115: 1646-1658.
4. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev* 2011; 91(2):733-794.
5. Saylor AA, Ruppert M, Oláh A, Benke K, Barta BA, Zsáry E, Merkely B, Radovits, T. Effects of SGLT2 Inhibitors beyond Glycemic Control-Focus on Myocardial SGLT1. *Int J Mol Sci*, 2021; 22(18), 9852.
6. Jiang K, Xu Y, Wang, D, Chen F, Tu, Z, Qian J, Xu S, Xu Y, Hwa J, Li J, Shang H, Xiang Y. Cardioprotective mechanism of SGLT2 inhibitor against myocardial infarction is through reduction of autosis. *Protein & cell*, 2022; 13(5): 336-359.
7. Philippaert K, Kalyaanamoorthy S, Fatehi M, Long W, Soni S, Byrne NJ, Barr A, Singh J, Wong J, Palechuk T, Schneieder C, Darwesh AM, Maayah ZH, Seubert JM, Barakat K, Dyck JRB, Light PE. Cardiac Late Sodium Channel Current Is a Molecular Target for the Sodium/Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Empagliflozin. *Circulation*, 2021; 143: 2188-2204.
8. Alvarez BV, Villa-Abrill MC. Mitochondrial NHE1: a newly identified target to prevent heart disease. *Frontiers in Physiology*. 2013; 4, 152.
9. Ramratnam M, Sharma RK, D'Auria S, Lee SJ, Wang D, Huang XY, Ahmad F. Transgenic knockdown of cardiac sodium/glucose cotransporter 1 (SGLT1) attenuates PRKAG2 cardiomyopathy, whereas transgenic overexpression of cardiac SGLT1 causes pathologic hypertrophy and dysfunction in mice. *J Am Heart Assoc*, 2014; 3, e000899.
10. Kondo H, Akoumianakis I, Badi I, Akawi N, Kotanidis CP, Polkinghorne M, Stadiotti I, Sommariva E, Antonopoulos AS, Carena MC, Oikonomo EK, Reus M, Sayeed, R, Krasopoulo G, Srivastava V, Farid, S, Chuaiphichau SE, Shirodaria C, Channo K, Casadei B, Antoniadis C. Effects of canagliflozin on human myocardial redox signalling: Clinical implications. *Eur Heart J*, 2021; 42(48):4947-4960.
11. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, Lewis JB, Riddle MC, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Cherney DZI, Dwyer JP, Scirica BM, Bailey CJ, Diaz R, Ray, KK, Udell JA, Lopes RD, Lapuerta P, Steg PG Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 2021; 384(2), 129-139.
12. FDA. [accessdata.fda.gov](https://www.accessdata.fda.gov), consultada en septiembre de 2023.