

Glucosúrics: indicacions

Gabriel López Sánchez

Servei Medicina Interna HSJD

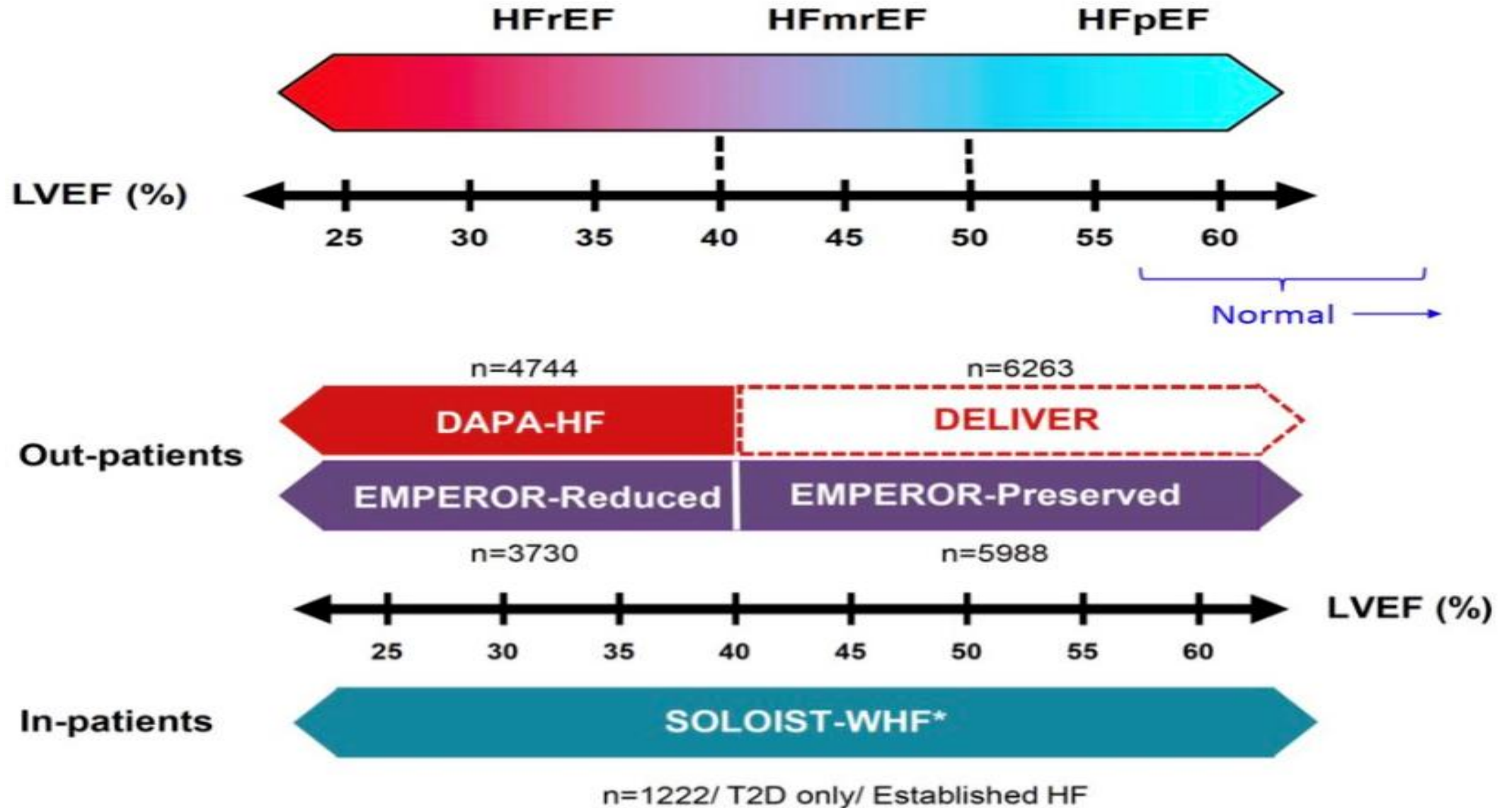
Althaia Xarxa Assistencial Universitària,
Manresa

glopezs@althaia.cat

Aportacions iSGLT-2

- **Millora simptomàtica i de qualitat de vida**
 - **Reducció de la mort cardiovascular**
 - **Reducció de l'hospitalització per IC**
- **Prevenició i reducció del deteriorament de funció renal**
 - **Millor control metabòlic i simptomàtic**
 - **Perfil de seguretat correcte**

SGLT2i segons espectre FE



2021 = consolidació a les guies ESC

Pharmacological treatments indicated in patients with (NYHA class II–IV) heart failure with reduced ejection fraction (LVEF \leq 40%)

Recommendations	Class ^a	Level ^b
An ACE-I is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{110–113}	I	A
A beta-blocker is recommended for patients with stable HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{114–120}	I	A
An MRA is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{121,122}	I	A
Dapagliflozin or empagliflozin are recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{108,109}	I	A
Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I in patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ¹⁰⁵	I	B

ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LVEF = left ventricular ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA = New York Heart Association.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

SGLT2i en IC + DM

Recommendation	Class ^a	Level ^b
SGLT2 inhibitors (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) are recommended in patients with T2DM at risk of CV events to reduce hospitalizations for HF, major CV events, end-stage renal dysfunction, and CV death. ^{293–297}	I	A
SGLT2 inhibitors (dapagliflozin, empagliflozin, and sotagliflozin) are recommended in patients with T2DM and HFrEF to reduce hospitalizations for HF and CV death. ^{108,109,136}	I	A

On s'incorporen els iSGLT2?

To reduce mortality - for all patients

ACE-I/ARNI

BB

MRA

SGLT2i

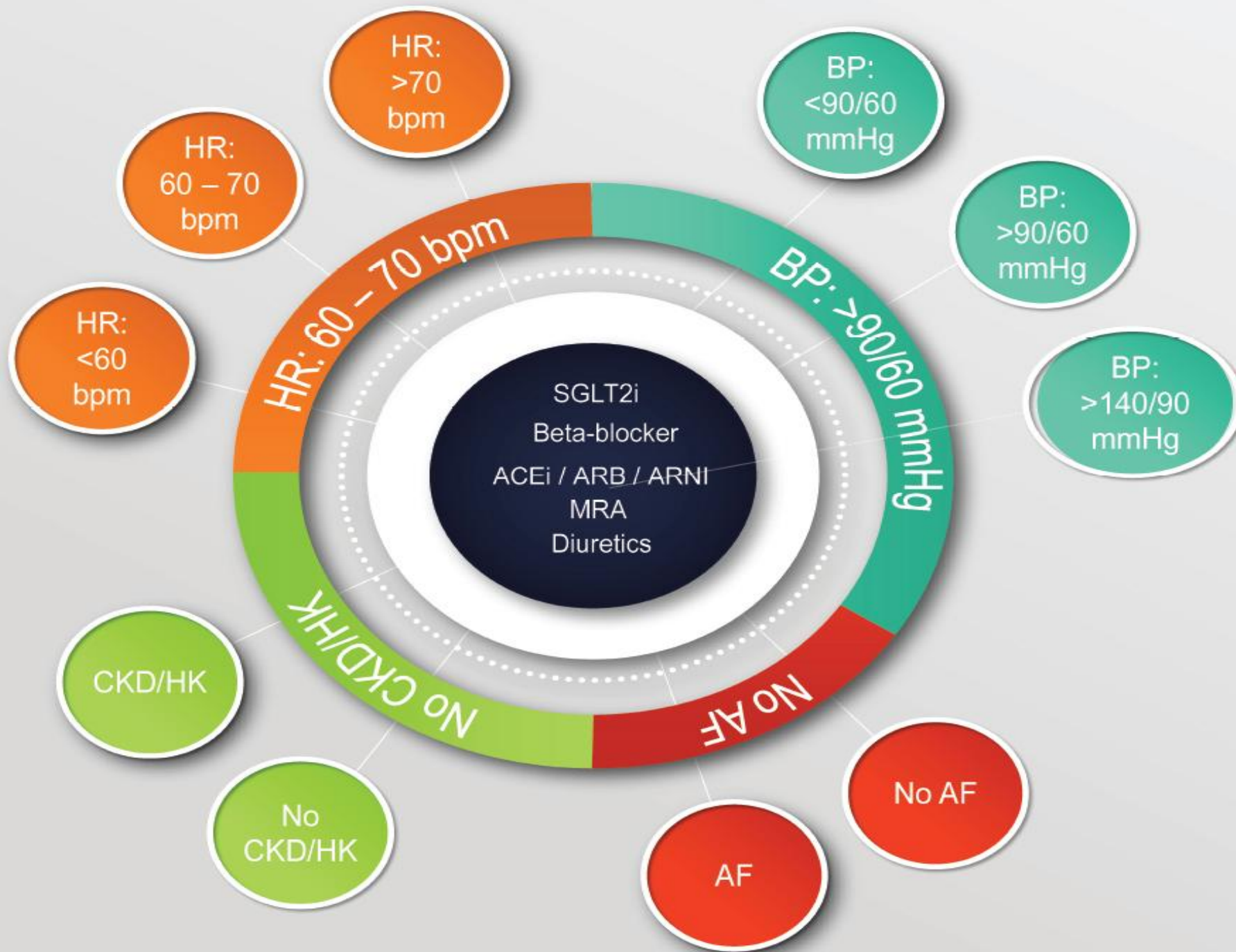
To reduce HF hospitalization/mortality - for selected patients

Volume overload

Diuretics

Què cal tenir en compte per iniciar-los?

Com adequar el tractament



Congestion

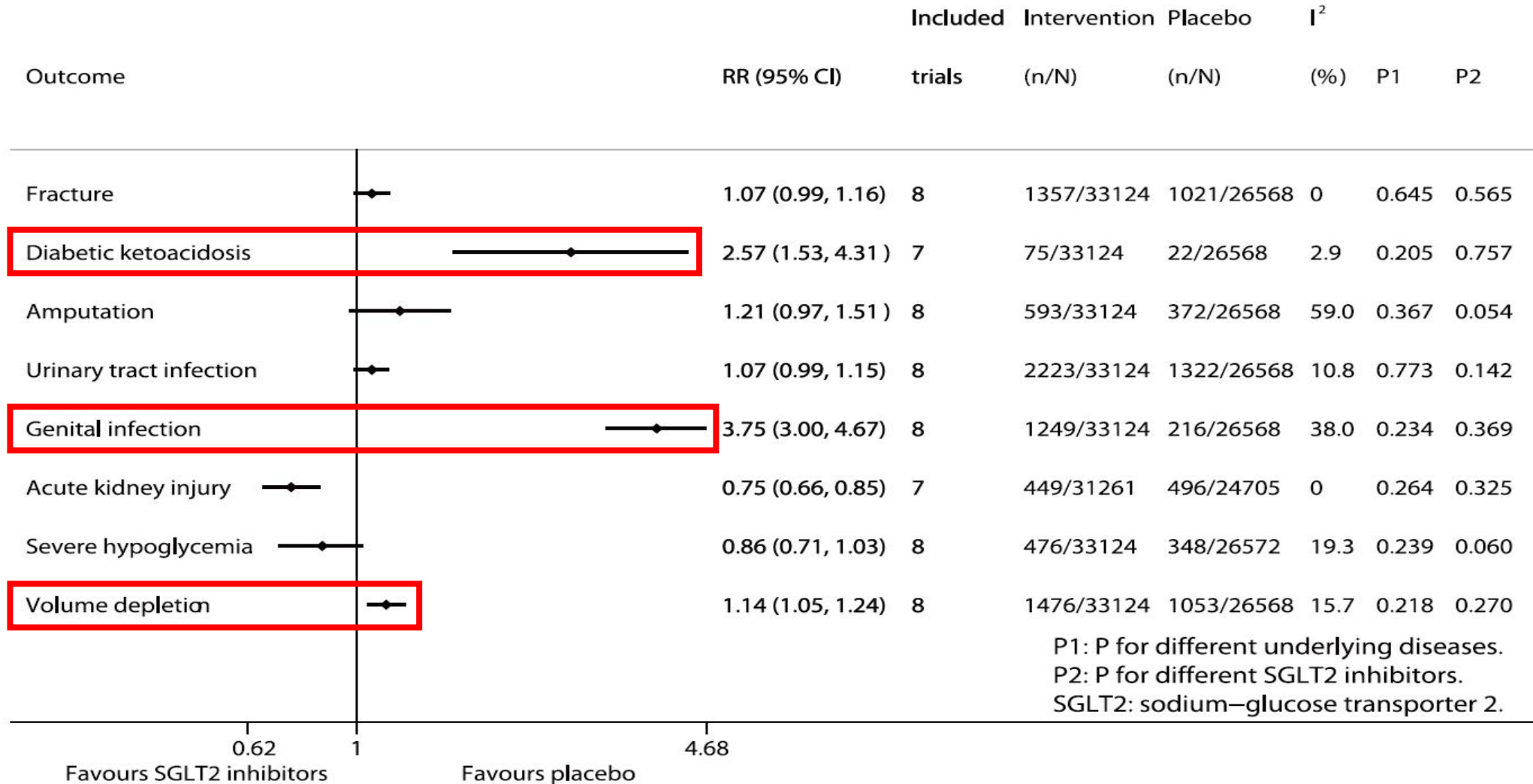


Adequant el tractament

Consideracions a l'iniciar-los

- Les **característiques** del pacient:
 - Control de TA
 - Funció renal (FG >20-25; Crea <2.5)
 - DM; estat glicèmic i tractament
 - Risc d' infeccions gènito-urinàries
- **Altres factors** a considerar:
 - Risc de deshidratació
 - Fractures
 - Amputacions
- El **tractament basal**:
 - Fàrmacs hipotensors
 - Fàrmacs hipoglicèmians / insulina

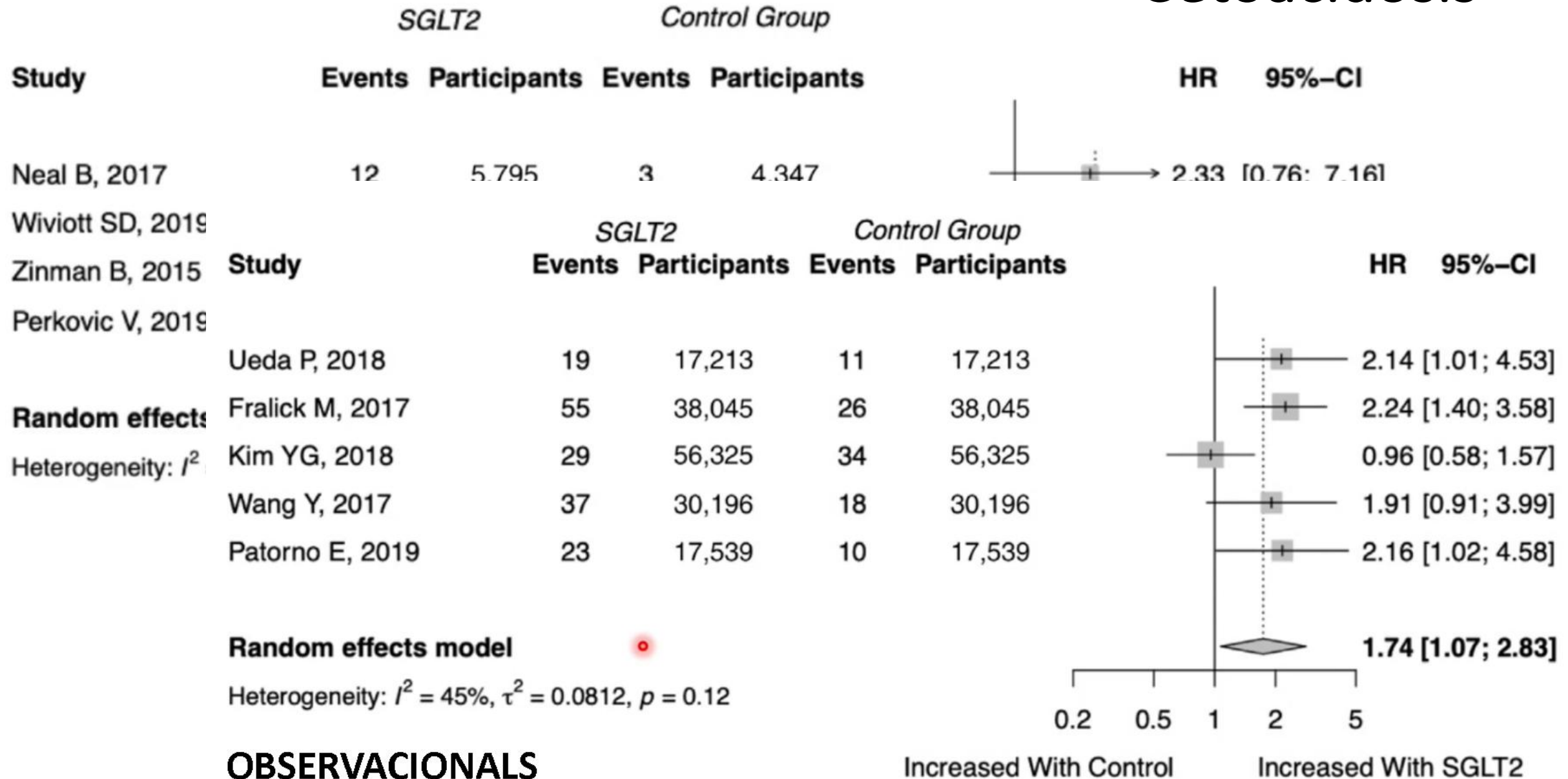
Meta-anàlisis complicacions



Risc d' HIPOGLICÈMIA

- No és un efecte habitual = El risc d'hipoglicèmia és baix
 - En els estudis pivotals, amb poblacions mixtes (DM/no DM) no hi havia diferències vs placebo.
 - Revisar fàrmacs hipoglucemiants!
- L'eficàcia com a hipoglucemiant és menor amb FG baixos
- Compte amb pacients amb risc d'hipoglicèmia (sulfonilurees, insulina)
 - Reduir dosis d'insulina mínimament (10-20%)

Cetoacidosis



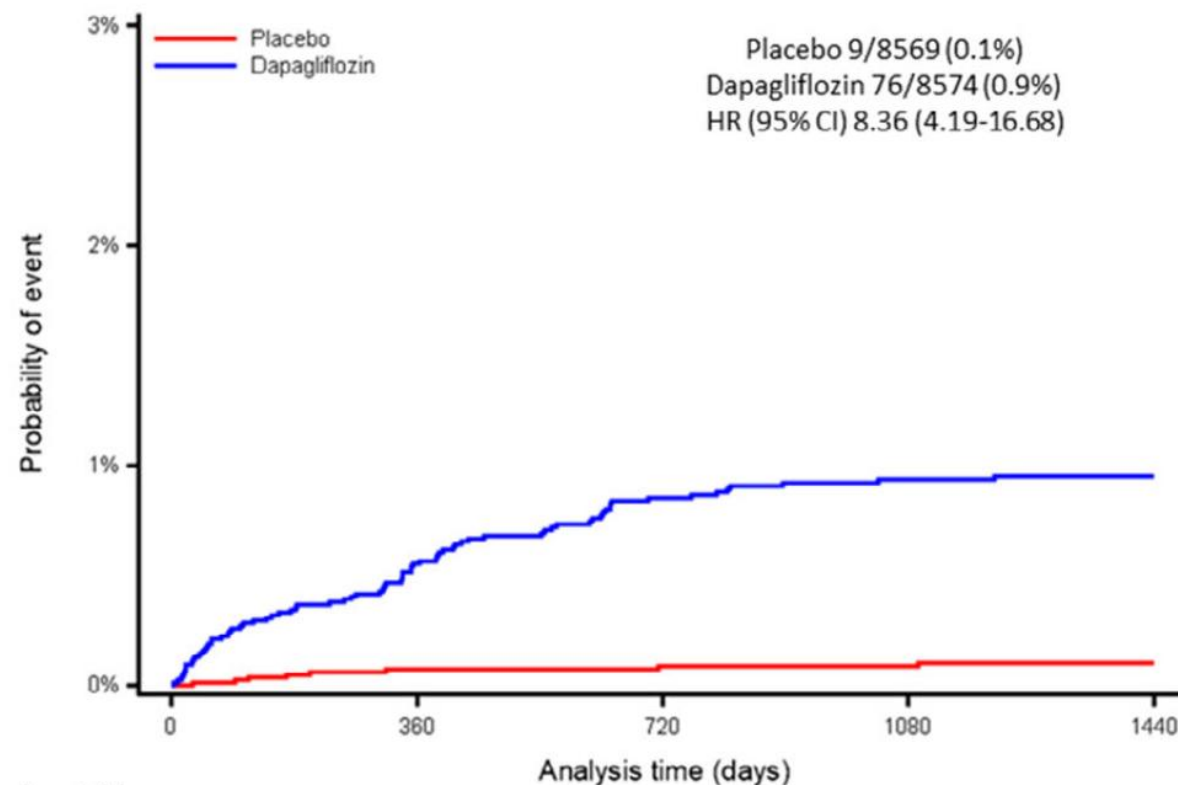
OBSERVACIONALS

Prevenir la CETOACIDOSIS

- **No iniciar iSGLT2 durant malatia aguda / infecció**
- Evitar **reduccions d'insulina >20%**
- Si el pacient emmalalteix es pot suspendre el ISGLT2 i augmentar dosi d'insulina
- **No iniciar iSGLT2 en pacients insulino-pènics:**
 - HBA1C molt elevades i no insulinoteràpia
 - IMC baix, no insulinitzat >> **descartar DM1** >> Endocrí
 - Mal control diabètic o mala adherència malgrat insulina

Infeccions genitals / urinàries

- Risc present, major incidència
- Infeccions genitals lleus, que es poden tractar tòpicament
- No solen ser persistents
- Importància de l'higiene

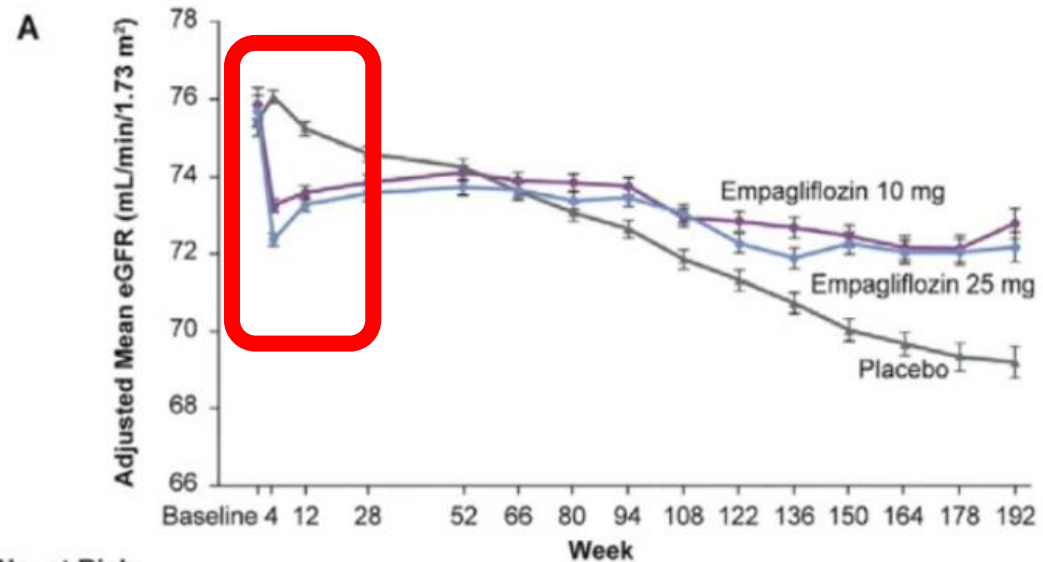


Number at risk:

Placebo	8569	7869	7220	6590	4205
Dapagliflozin	8574	7922	7376	6888	4470

Risc de deteriorament de funció renal

EMPA-REG OUTCOME



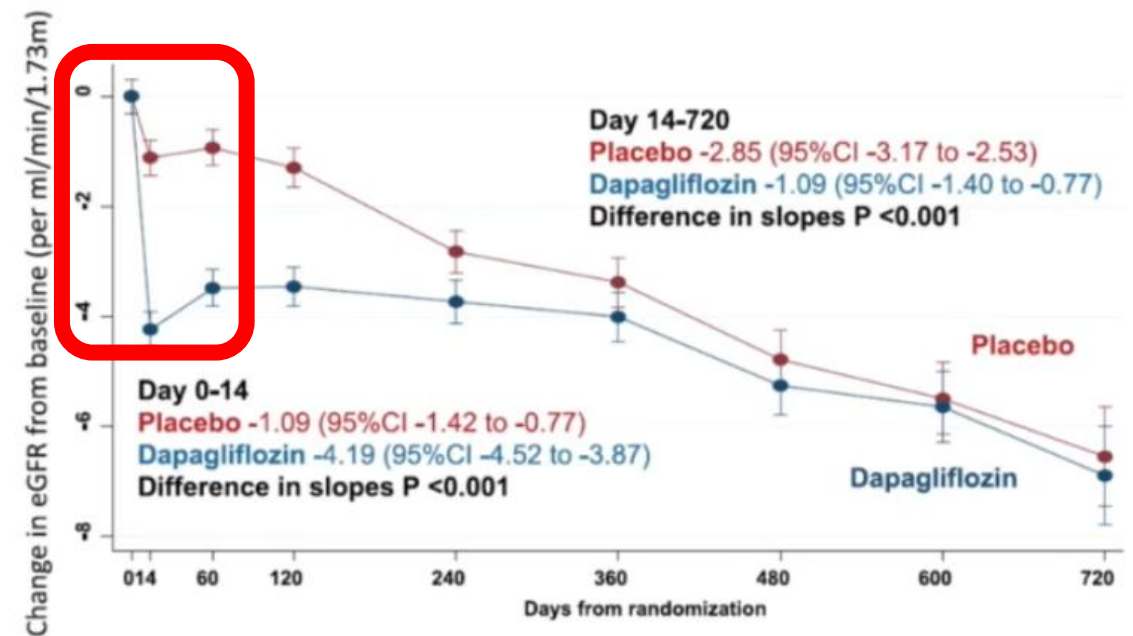
No. at Risk

Placebo	2,323	2,295	2,267	2,205	2,121	2,064	1,927	1,981	1,763	1,479	1,262	1,123	977	731	448
Empa 10 mg	2,322	2,290	2,264	2,235	2,162	2,114	2,012	2,064	1,839	1,540	1,314	1,180	1,024	785	513
Empa 25 mg	2,322	2,288	2,269	2,216	2,156	2,111	2,006	2,067	1,871	1,563	1,340	1,207	1,063	838	524

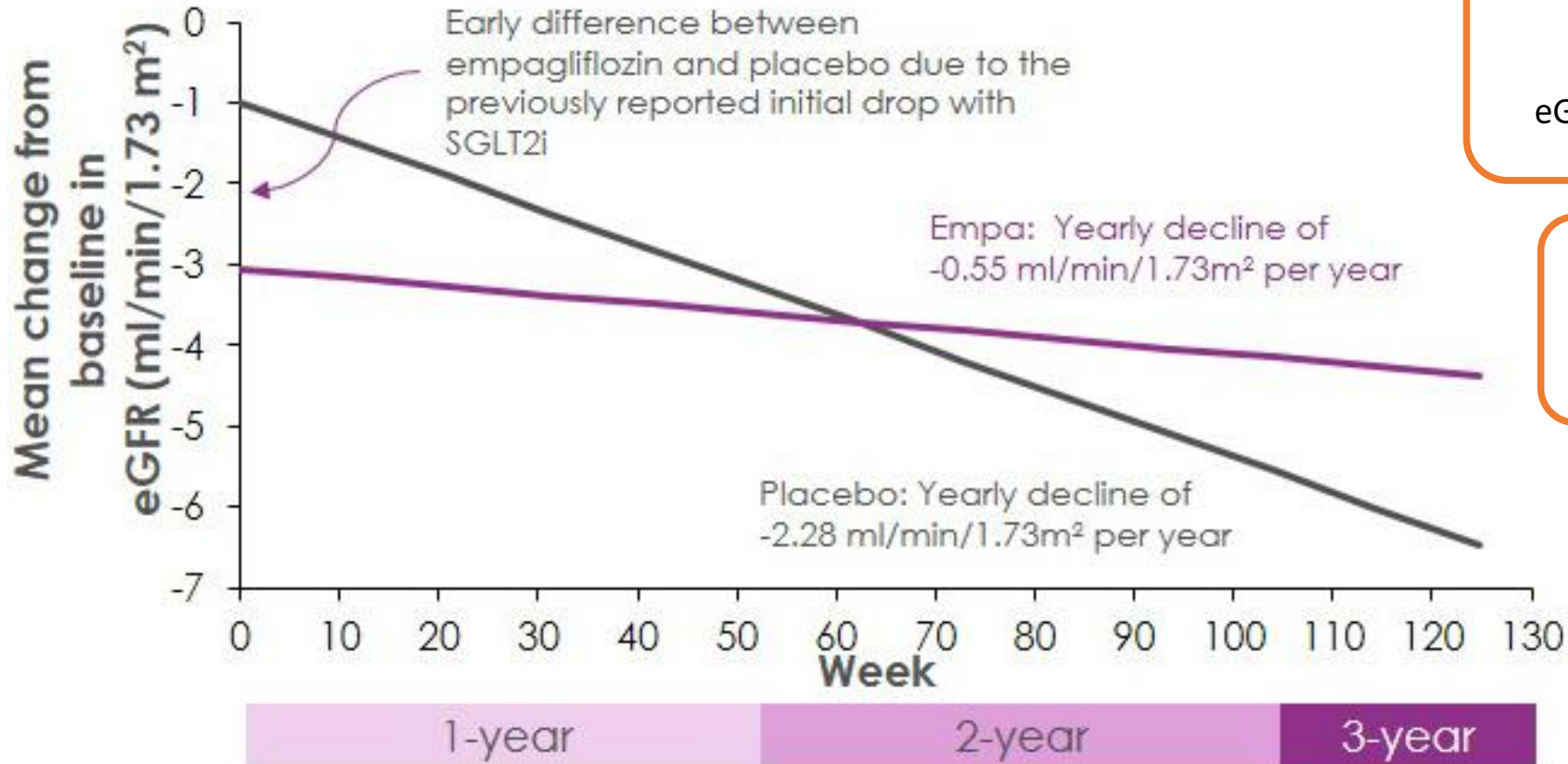
No. in Follow-Up Analysis

Total	7,020	7,020	6,996	6,931	6,864	6,765	6,696	6,651	6,068	5,114	4,443	3,961	3,488	2,707	1,703
-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

DAPA-HF



Risc de deteriorament de funció renal



eGFR Slope = ratio de deteriorament

eGFR slope mesura estat de funció renal a llarg plaç

+1.73

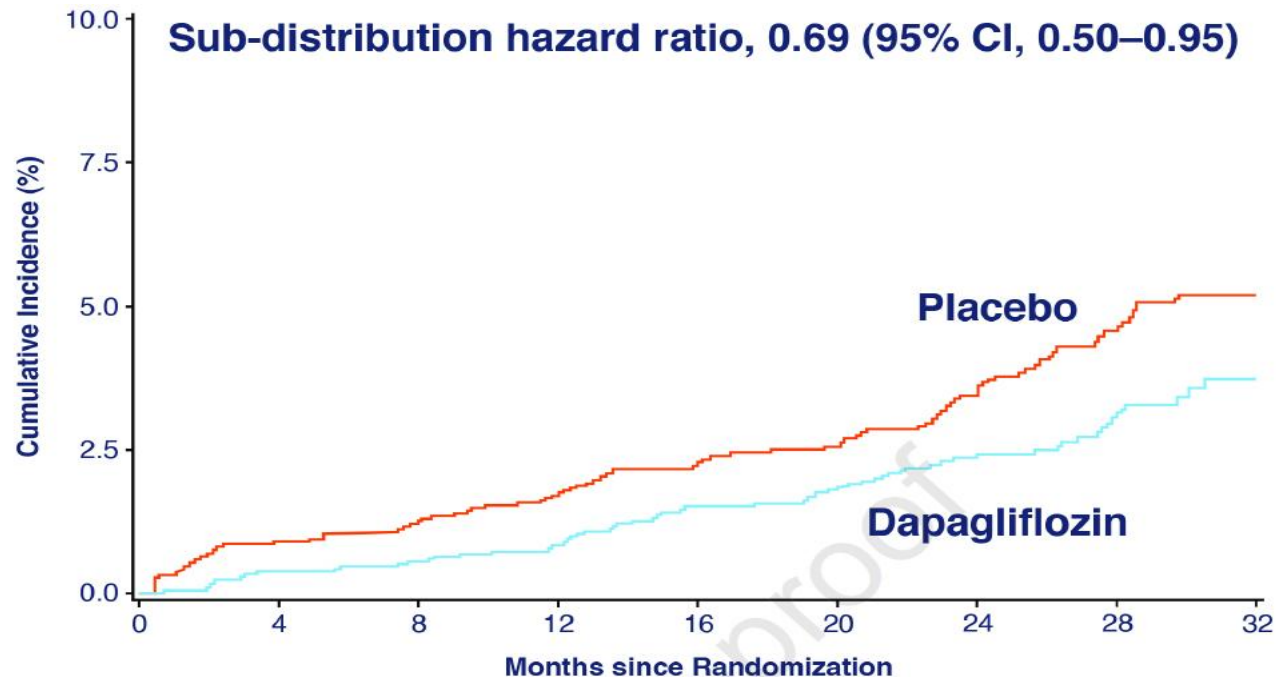
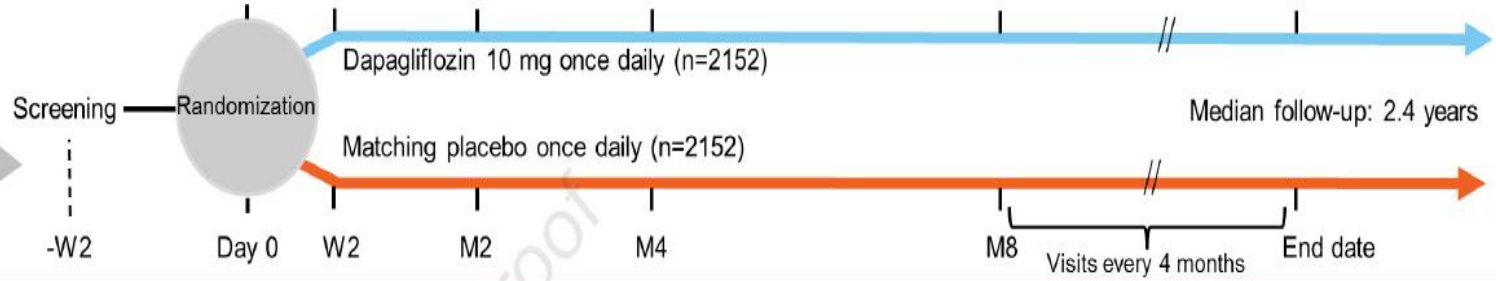
eGFR slope difference
ml/min/1.73 m² per year
p<0.001

EMPEROR-REDUCED: SLOPE RENAL

Risc de deteriorament de funció renal

Study design

- eGFR 25–75 mL/min/1.73m²
- UACR 200–5000 mg/g
- With/without type 2 diabetes
- Stable, maximally-tolerated ACEi/ARB dose

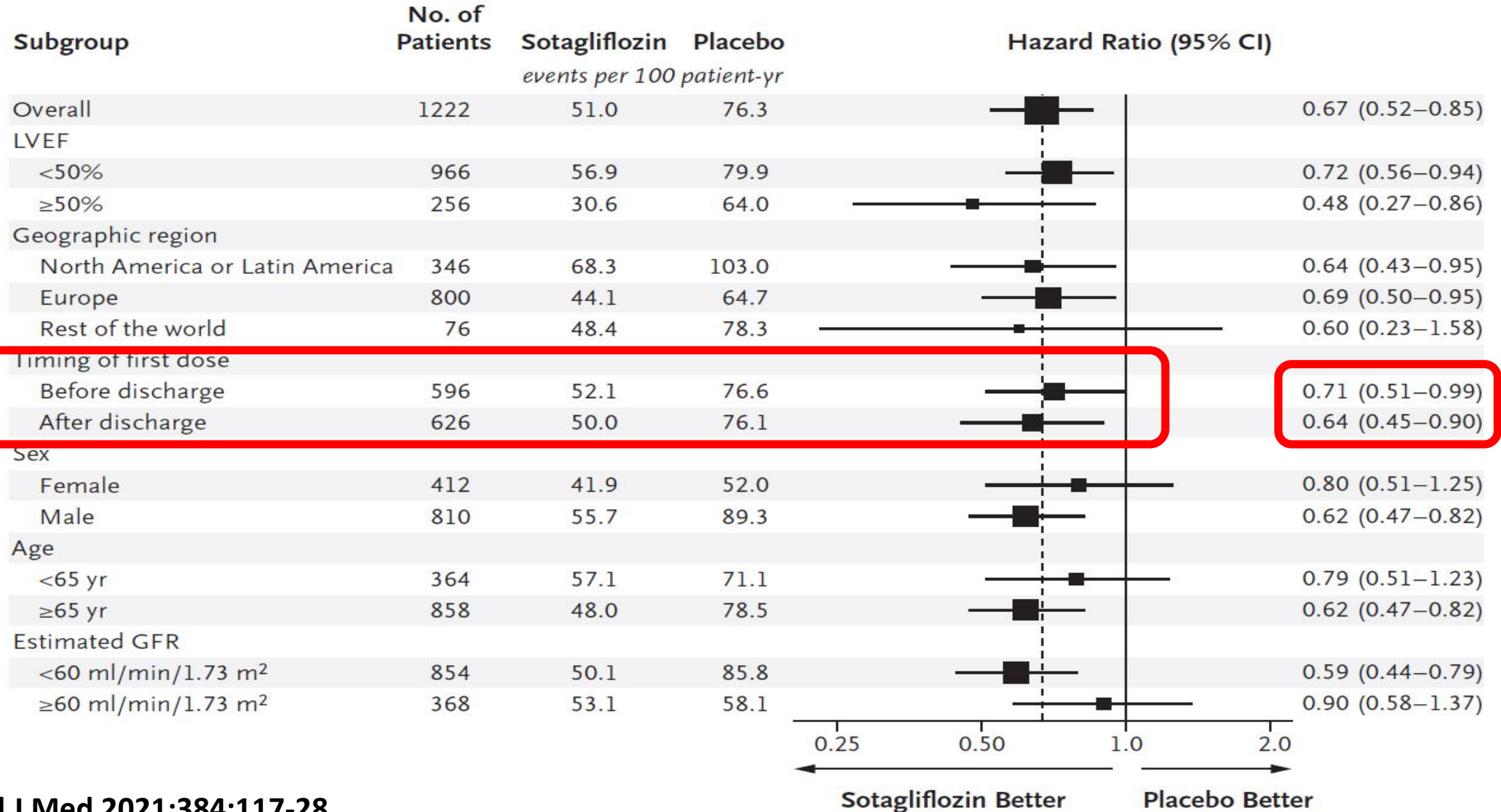


No. at Risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32
Dapagliflozin	2152	2031	2017	1998	1965	1881	1484	1000	375
Placebo	2152	2015	1989	1958	1930	1850	1445	969	358

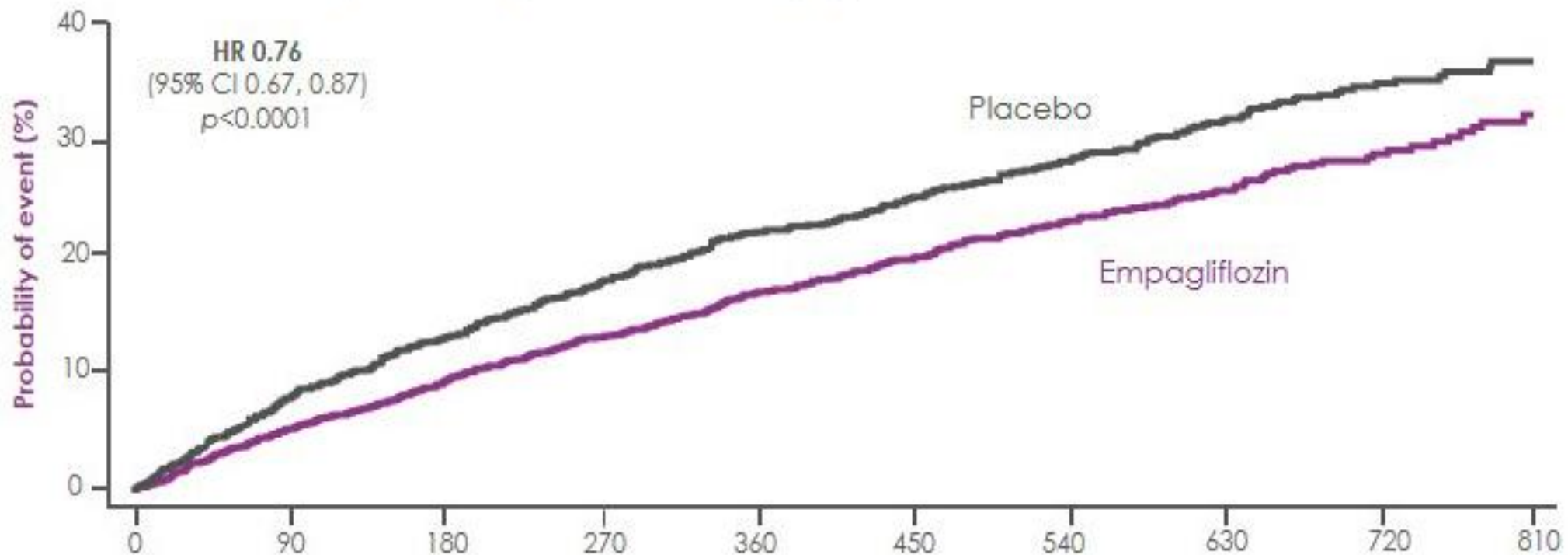
DAPA redueix les reduccions abruptes de filtrat en pacients DM/ no DM, amb MRC i albuminúria significativa

En quin moment es poden iniciar?

El moment d'iniciar-los...



Quan observarem els principals efectes?



No. at risk	Days after randomisation									
	0	90	180	270	360	450	540	630	720	810
Placebo	1867	1709	1604	1338	1102	84	60	40	22	10
Empagliflozin	1863	1762	1672	1418	1167	90	63	41	22	10
						6	9	8	7	0

- 12 dies...

Com afecta la resta de tractament?
ARNI

DAPA-HF / EMPEROR REDUCED

Treatment (%)	Dapagliflozin (n=2373)	Placebo (n=2371)
Diuretic	93	94

Characteristic	Empagliflozin (n=1863)	Placebo (n=1867)
Heart failure medication – N (%)		
Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor	867 (46.5)	836 (44.8)
Angiotensin receptor blocker (ARB)	451 (24.2)	457 (24.5)
Angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI)	340 (18.3)	387 (20.7)
Mineralocorticoid receptor antagonist (MRA)	1306 (70.1)	1355 (72.6)
Beta blocker	1765 (94.7)	1768 (94.7)
Device therapy – N (%)		
Implantable cardioverter-defibrillator* (ICD)	578 (31.0)	593 (31.8)
Cardiac resynchronisation therapy† (CRT)	220 (11.8)	222 (11.9)

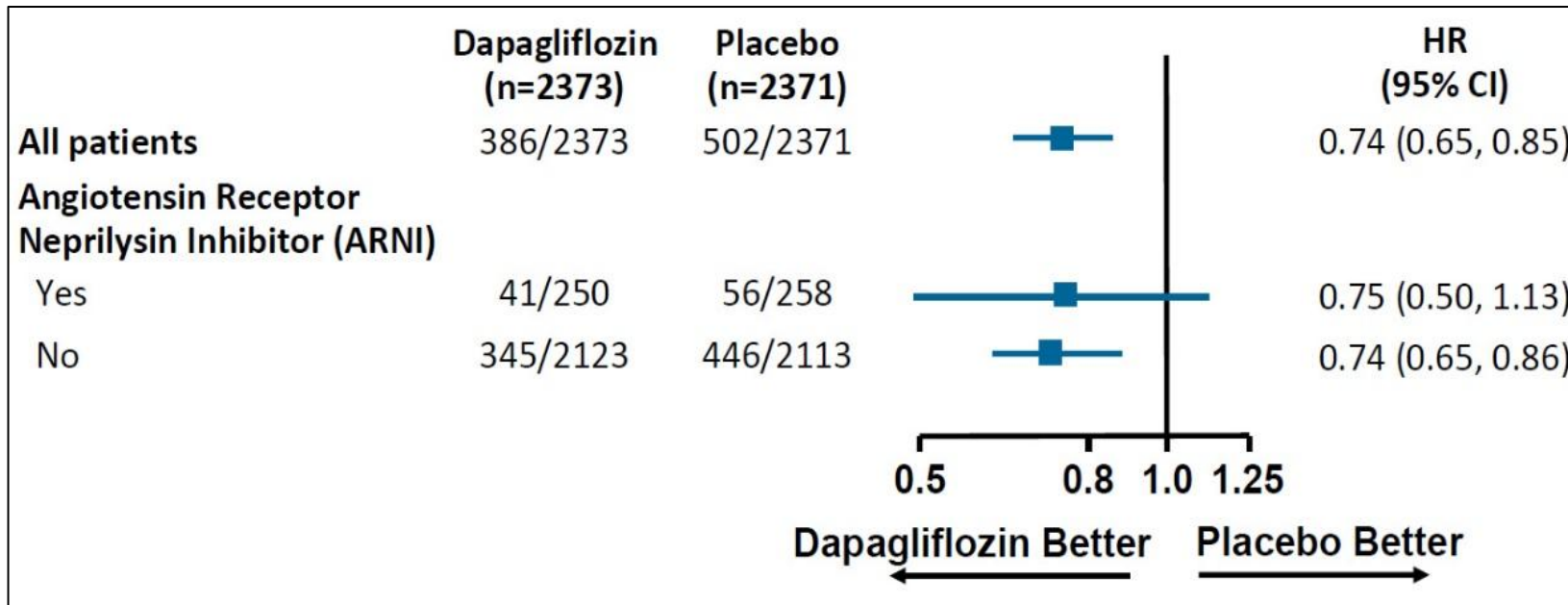
Condicions òptimes de tractament

^1: Eur J Heart Fail. DOI:10.1002/ejhf.1548

^2: NEJM. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303

^3: Packer, M et al. N Eng J Med 2020 372(18)

DAPA-HF

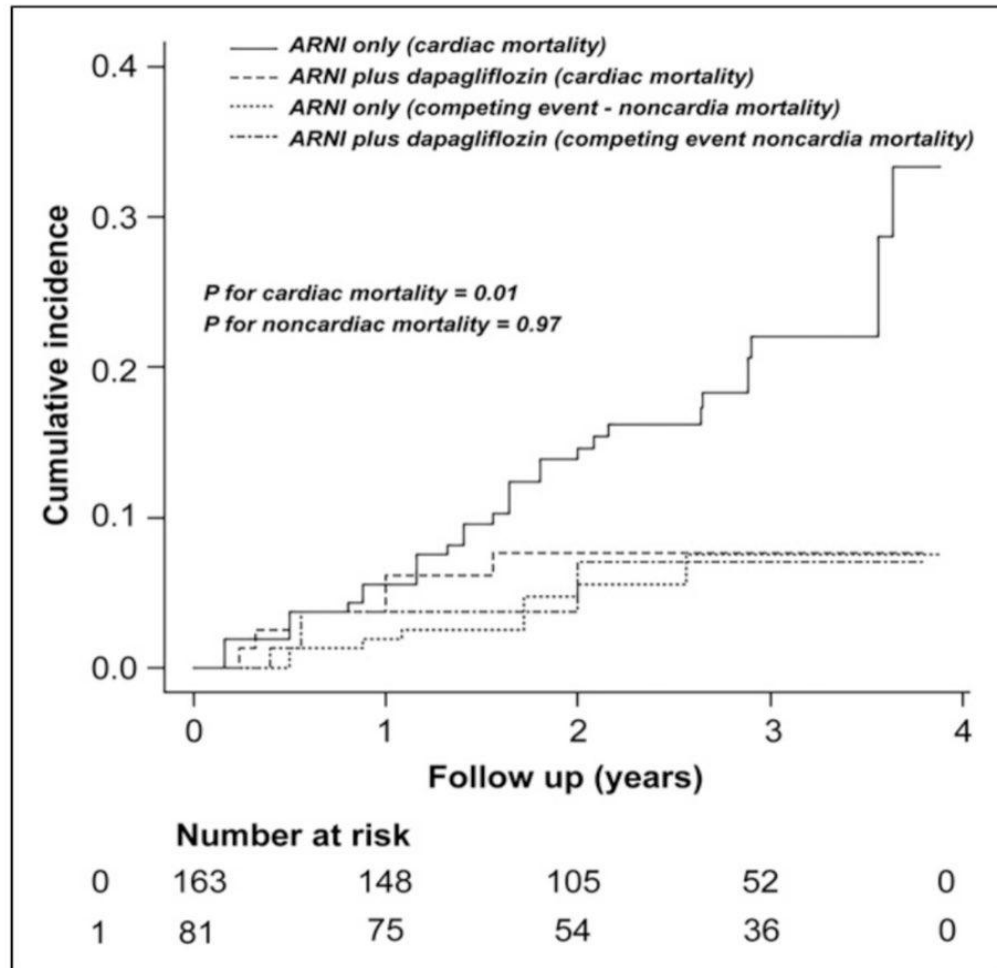


- No diferències sota tractament amb ARNI

Trial	Background therapy	CV death/ HF hospital.	HF hospital.	CV death
PARADIGM-HF (n=8399) enalapril v. sac/val (control v. neprilysin inhib.)	ACE/ARB 100% BB 93% MRA 56%	26.7	15.9	15.0
DAPA-HF (n=4744) placebo v. dapagliflozin	ACE/ARB* 94% BB 96% MRA 71%	38.7	29.2	14.0

- Major reducció d'events per 1000 pc/any

ARNI + SGLT2i



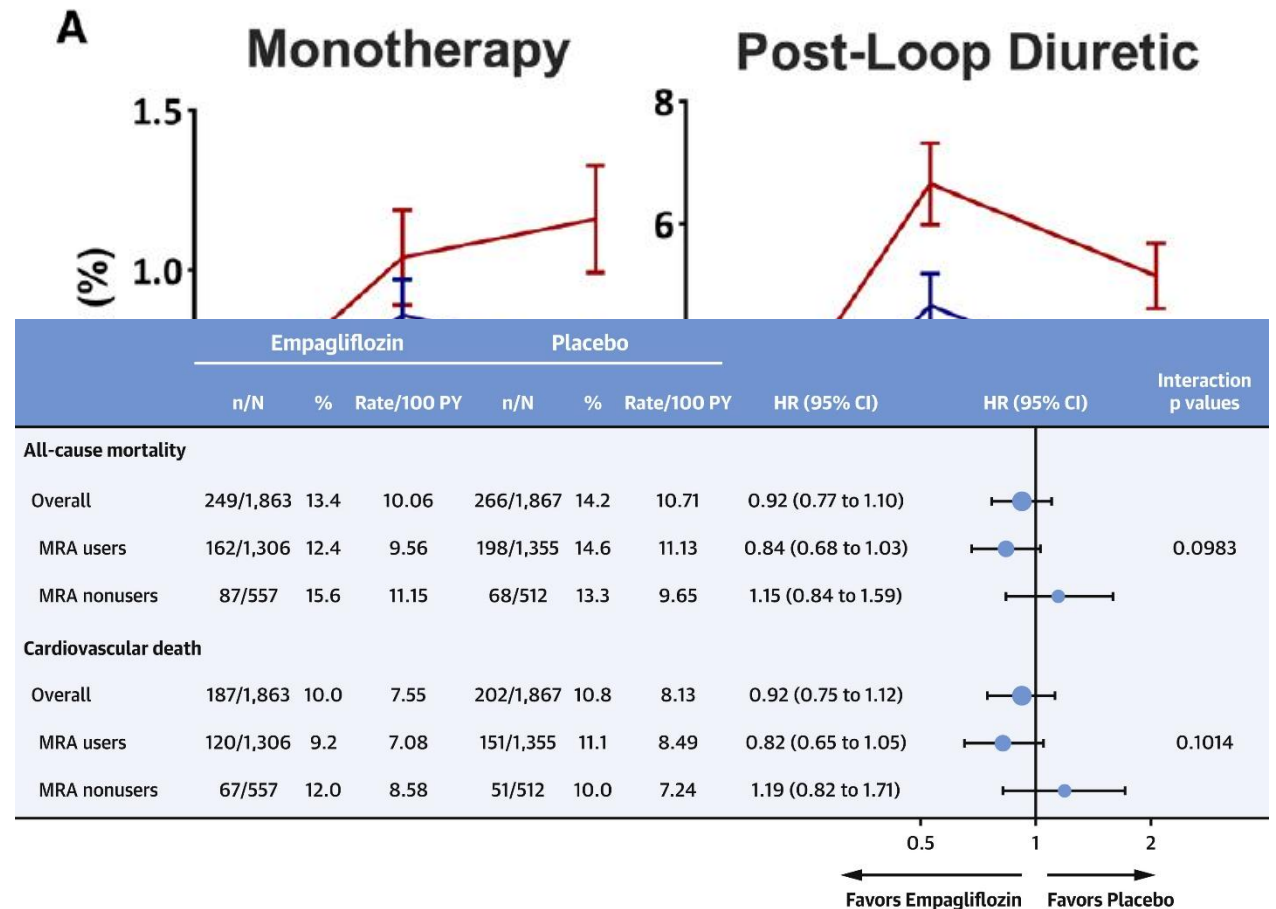
- Combinació DAPA+ARNI redueix la mortalitat cardiovascular 19,5%
- ARNI sol: 7,4%

Com afecta la resta de tractament?
Diurètics

Com afecta la resta de tractament? Diurètics

- SGLT2i
 - Natriuresis
 - Diüresis osmòtica
- Precaució
 - Risc de deshidratació
 - Reduir càrrega diürètica
- Sinèrgia i addició amb DIURÈTICS NANSA
 - A llarg plaç permet reduir diürètic mantenint natriuresis
- Benefici en combinació amb ARM
 - Disminueix el risc d'hiperK+

Parameter	Control Group (n = 50)	Study Group (n = 50)	P-value*
Urine output in liters (mean ± SD)	14.43 ± 0.7	18.46 ± 0.5	< 0.001*
Fluid intake in liters (mean ± SD)	7.01 ± 0.3	7.52 ± 0.2	0.139*
Total fluid balance in liters (mean ± SD)	-7.42 ± 0.7	-10.94 ± 0.4	< 0.001*
Fluid loss/diuretics in ml/mg (mean ± SD)	19.49 ± 1.2	34.75 ± 2.2	< 0.001*



TAKE HOME MESSAGES

- Optimització “**4 pilars**”
 - Benefici amb **ARNI**
 - Benefici amb **ARM**
- Iniciar **precoçment**
 - Durant l'ingrés
 - Fase ambulatoria
- **Adequar** a característiques del pacient i tractament basal
- **IC Fer<40% en DM/No DM**
 - (>40%)...
- **Funció renal**
 - FG >20-25 mL/min
- **Revissar DM**
 - DM1 o insulínopèncs no.
 - Estat glicèmic
 - Hipoglicèmians
 - Pauta d'insulinització
- **Ser curossos amb el risc de cetoacidosis**
- **Precaucions:**
 - Fx hipotensors
 - Càrrega diurètica → Reduir dosis!
- **Risc d'infeccions G-U**