

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE SALAMANCA

**SÍNDROME CARDIO-RENAL-METABÓLICO  
E INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR  
SODIO-GLUCOSA TIPO 2 (iSGLT2).**

*La serendipia de la esperanza*

DISCURSO

para la recepción del Académico Electo

ILMO. DR. D. JESÚS MARTÍN GARCÍA

y contestación del

Ilmo. Dr. D. José Matías Tabernero Romo  
Académico de número de la Real Academia  
de Medicina de Salamanca



SALAMANCA, 2024

*Printed in Spain.* Impreso en España  
Depósito legal: S. 332-2024

NUEVA GRAFICESA  
Avda. de la Aldehuela, 80  
37003 Salamanca

*.... el vivir me asegura mi esperanza*  
(Santa Teresa de Jesús)



## ÍNDICE

Preámbulo y Agradecimientos .....	11
Introducción: Naturaleza cardiovascular de la enfermedad renal crónica .....	17
Interacciones corazón-riñón: Síndrome Cardiorrenal .....	19
Síndrome Cardio-Renal-Metabólico (SCRM) ..	22
Epidemiología .....	27
Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2): De la <i>florización</i> al estándar de tratamiento cardiovascular y renal.....	31
Glucosuria Renal Familiar: el modelo para la inhibición del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 .....	32
Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2): Del manzano a “la orina dulce” .....	34
iSGLT2 y tratamiento de la enfermedad cardiovascular .....	39
iSGLT2 y tratamiento de la enfermedad renal crónica .....	49
	9

Potencialidad de los iSGLT2 en la prevención y la progresión de la ERC .....	58
Actualización de las guías clínicas y recomendaciones del uso de iSGLT2 .....	63
Perfil de seguridad de los iSGLT2 .....	67
iSGLT2, más allá de la protección renal y cardiaca .....	69
Otras <i>serendipias</i> en el tratamiento de la enfermedad renal crónica .....	75
Epílogo .....	81
Bibliografía más relevante .....	85
Discurso de contestación del Ilmo. Dr. D. José Matías Tabernero Romo .....	99

## PREÁMBULO Y AGRADECIMIENTOS

Excmo. Sr. Presidente;  
Excmas. e Ilmas. Autoridades;  
Muy Ilmas. e Ilmos. Sras. y Sres. Académicos;  
Ilmos. Presidentes de Colegios de Médicos;  
Querida Familia, compañeros y amigos todos;  
Señoras y Señores.

Es un verdadero honor para mí estar por tercera vez en el estrado del Paraninfo de esta Universidad, de la que me considero parte, desde que inicié mi carrera de Medicina. La primera vez fue para recoger el Premio Extraordinario de Doctorado por los años noventa del siglo pasado, la segunda acompañando a mi hija a recibir su Premio de Acceso a la Universidad y la tercera es este momento que me llena de orgullo, si humildemente se me permite, pasar a pertenecer a esta gran Institución, junto a ilustres y admirados profesores de los que me sigo considerando discípulo.

Por estas fechas, hace un año, recibí una llamada enigmática del Ilmo. Colegio de Médicos de Ávila convocándome a una reunión con su Presidente, el Ilmo.

Dr. D. Manuel de la Pastora y la Secretaria Dra. Dña. Begoña Sahagún. En dicho encuentro, me informan que la Junta del Colegio, por unanimidad, había acordado invitarme a que propusiera mi candidatura a formar parte de la Real Academia de Medicina de Salamanca en representación de la provincia de Ávila. Mi primera reacción fue de sorpresa y, como no, de orgullo, por la alta consideración en que me tenían mis compañeros médicos abulenses, pero también generó en mí sentimientos encontrados entre el honor que supone el pertenecer a tan alta Institución y la inquietud de si sería digno de este merecimiento para poder continuar el legado de mis predecesores, compañeros y amigos, Ilmos Académicos Dres. D. Manuel Martín Marcos y D. Antonio López Bravo, a los que dedico un entrañable recuerdo póstumo. Esta inquietud generó unos cuantos días de insomnio que mi familia tuvo que soportar con paciencia; finalmente, sus consejos y el ánimo de mis compañeros colegiales me decidieron a presentar la candidatura.

Quiero agradecer a todos Uds. Académicas y Académicos, que hayan tenido a bien valorar mi *Curriculum Vitae* y admitirme como Académico electo de la RAMSA. De una manera muy especial, mi agradecimiento va dirigido al Excmo. Prof. Dr. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez, al Ilmo. Prof. Dr. D. Juan Fernando Masa Jiménez y a Ilmo. Prof. Dr. D. José Matías Tabernero Romo que me han honrado proponiendo mi candidatura.



Permítanme manifestar en este momento un recuerdo a mis raíces familiares. El profundo agradecimiento a mis padres, ya ausentes, quienes, desde su condición de humilde labrador y abnegada ama de casa y tejedora, con escasos recursos económicos, lucharon y consiguieron que sus tres hijos tuvieran una educación universitaria. Todo ello en virtud a la inquietud constante de mi madre, Josefina, y la disponibilidad, entrega y cariño de mi padre, Jesús, que, con su bicicleta, portando atrás a su hijo de diez años y pantalón corto, recorrió, entre ermitas y toros bravos de nuestro Campo Charro, los 33 km. que separan mi pueblo, Buenamadre, de Ledesma, donde aprobé la beca del Ministerio de Educación y Ciencia que mantuve hasta el final de la carrera. Cuánto me habría gustado que hubieran participado de este reconocimiento. Estoy seguro que “ahí arriba” se sienten orgullosos de lo que hicieron por mis hermanos y por mí. A estos, Germán y María José, también me tengo que referir; juntos formamos “una piña” durante la infancia, la juventud y nuestras carreras universitarias, que aún se mantiene viva y que se transmite a toda la familia: cuñados, hijos, primos y sobrinos, todos aquí presentes.

Cursé mis estudios de bachillerato en la amurallada ciudad de Ciudad Rodrigo. En el Curso Orientación Universitaria, ya mis amigos – ahora “los internos del *whatsapp*”, algunos aquí presentes – sabían que siempre había querido estudiar medicina. Así que, tras aprobar el ingreso en la Facultad de esta Universidad,

disfruté de seis años ilusionantes, adquiriendo conocimientos médicos de muchos de Uds., Ilmos. Académicos. Mi primer destino como médico general fue, precisamente, mi querido pueblo Buenamadre. Posteriormente aprobé el MIR y escogí Nefrología en el Hospital Universitario de Salamanca. Desde el primer momento, la nefrología y su relación clínica con la fisiología y la fisiopatología general determinó mi futuro. En este punto, tengo que referirme, de nuevo de manera especial, a mi mentor y maestro, el Ilmo. Prof. Dr. Académico D. José Matías Tabernero Romo. Él y su equipo de aquel tiempo, supieron generar en esas primeras promociones de residentes la inquietud por el estudio, la clínica y la investigación nefrológica que, humildemente me permito afirmar, hemos sabido mantener con profesionalidad. ¡Profesor Tabernero, aún jubilado sigue siendo un referente. Muchas gracias! Los cuatro años de MIR de nefrología fueron apasionantes. La entrañable amistad que se generó con los MIR de otras especialidades, perdura aún de forma sólida, son mi otro grupo de “resistentes de *whatsapp*”, esa fabulosa aplicación de mensajería que nos permite, actualmente, continuar con las mismas discusiones clínicas que entablábamos por entonces y que mantienen vivo nuestro espíritu médico. Para ellos, los aquí presentes y los ausentes mi abrazo y gratitud.

Tras el MIR, obtuve la plaza de adjunto en Ciudad Real por oposición. Ciudad muy querida por mí por dos motivos: en primer lugar, me aportó una gran ex-

perencia clínica y pude conocer colegas, paisanos de Salamanca, con los que mantengo una entrañable amistad, ¡un fuerte abrazo Dr. Eduardo García del Castillo! El segundo motivo y más vivencial fue que allí conocí a Maite mi compañera, esposa y madre de mis hijos.

Después de casi cinco años de disfrute manchego, en 1990 obtuve, por oposición, la plaza de Jefe de Nefrología de Ávila, que vengo desempeñando desde entonces. En esta ciudad, “la mejor amurallada del mundo”, he desarrollado mi labor eminentemente clínica, también investigadora y docente como Profesor Asociado de Fisiología y Nefrología de la Escuela Universitaria de Enfermería de Ávila – adscrita a la Universidad de Salamanca – y, actualmente, de Profesor Asociado de Medicina.

Posiblemente, toda esta labor desarrollada ha contribuido a la consideración de mis compañeros colegas de proponerme para formar parte de esta Real Academia de Medicina por la provincia de Ávila, por lo que les reitero mi agradecimiento. También agradezco a todos los nefrólogos y nefrólogas que, a lo largo de todos estos años, han formado y forman parte del equipo de Nefrología, así como a las enfermeras y auxiliares del equipo, sin la colaboración de todos ellos no hubiera podido atender a tantos y tantos pacientes, a los que también agradezco el respeto y cariño que siempre me han profesado.

He dejado como punto final de este apartado el agradecimiento a mi mujer Maite y mis dos hijos, Jesús y Alba. Todo lo que he podido hacer en mi vida profesional se lo debo, también, a mi esposa que, como enfermera amante de su profesión, siempre ha comprendido que pusiera mi dedicación médica en un primer plano, ¡este reconocimiento también te pertenece, Maite! A mis hijos, nefrólogo y cardióloga, que inician su camino de especialistas en esta profesión tan preciosa y cautivadora, les deseo que tengan la suerte de disfrutarla como su padre; les agradezco el presente y el futuro, pues me mantienen “vivo” como médico, persona y padre.

Y a todos los que han contribuido a mis vivencias,  
¡Muchas Gracias!

## INTRODUCCIÓN.

### Naturaleza cardiovascular de la enfermedad renal crónica

La elección del tema de mi discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina de Salamanca la tuve clara desde el primer momento: disertaré sobre el efecto de las últimas estrategias terapéuticas para el tratamiento de la Diabetes tipo 2, me refiero a los **inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2** (conocidos por la comunidad médica como **iSGLT2**), (SGLT2 del inglés: *Sodium-Glucose co-Transport type 2*). Estos fármacos, como una *serendipia*\*, han revolucionado el

\*El término serendipia es un neologismo que entró en el diccionario español en 2014 derivado del inglés *serendipity*. El escritor y político Horace Walpole (1717-1797) utilizó este término en una carta escrita en enero de 1754 al diplomático Horace Mann. Tomó el concepto de la literatura medieval al leer *Los tres príncipes de Serendip* (en esta narración los hijos del rey Giaffar de Serendip -Sri Lanka- recorren el mundo y solucionan los múltiples problemas a los que se enfrentan gracias a sus observaciones y sagacidad, hacen nuevos descubrimientos y, contra pronóstico, salen mejor parados que antes). Acuñó el término para referirse a “encontrarse por casualidad con algo mejor de lo que uno espera normalmente”. *Walpole Horace. The letters of Horace Walpole. Ed. W.S. Lewis. New Haven: YaleUniversity Press, 1937-1983.*

tratamiento de la enfermedad cardiovascular, renal y metabólica, al demostrar que disminuyen el riesgo de insuficiencia cardíaca, la progresión a enfermedad renal terminal, la mortalidad y, probablemente, también tengan un papel en la prevención.

La relación entre las enfermedades cardíacas y el riñón ya la definió en el siglo XIX el profesor Richard Bright (1789-1858) que, en 1836 al examinar autopsias, relacionó los cambios estructurales del corazón con una enfermedad renal que provocaba en los pacientes hinchazón e hipertensión y les conducía al fallecimiento. Por tanto, el profesor Bright, hace casi dos siglos, fue pionero en considerar ya, la enfermedad renal crónica como una enfermedad cardiovascular.

En la enfermedad renal y cardiovascular existen varias interacciones que incluyen alteraciones hemodinámicas, activación neuro-humoral, citocinas, alteraciones bioquímicas de la enfermedad renal crónica (ERC) motivadas por el eje anemia-inflamación-enfermedad ósea, y un marcado impacto de la arterioesclerosis en ambos órganos. Esto promueve cambios específicos estructurales del corazón que conducen a que la insuficiencia cardíaca (IC) sea de 5 a 10 veces más frecuente en pacientes con ERC y proteinuria, y a una mayor mortalidad. En los últimos veinte años, del resultado de estas interacciones ha surgido el término de "Síndrome Cardiorrenal" (SCR) que abarca una serie de trastornos que afectan a ambos órganos, en los

que la disfunción aguda o crónica de uno de ellos puede inducir la disfunción aguda o crónica del otro. Más recientemente, las interacciones cardiorrenales se han extendido a pacientes con Diabetes Mellitus (DM), obesidad y dislipemia “ampliándose” el término a **Síndrome Cardio-Renal-Metabólico (SCRM)**, ello supone una morbilidad y mortalidad añadidas y un importante problema de salud pública.

### **Interacciones corazón-riñón. Síndrome Cardiorrenal**

La definición inicial del SCR se realizó por el *Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute* en 2004 como: “el resultado de interacciones entre los riñones y otros compartimentos circulatorios que determinan un aumento del volumen circulante, síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva y progresión de la enfermedad”. Esta definición cardio-centrista permaneció así hasta 2008 cuando la *Acute Dialysis Quality Initiative*, con el profesor Claudio Ronco a la cabeza, estableció el SCR en dos principales grupos fenotípicos: Síndrome Cardiorrenal y Síndrome Renocardiaco, según cual fuera el *primum movens* del proceso de la enfermedad. Posteriormente se han establecido cuatro subtipos de SCR según que la afectación aguda o crónica de uno de los órganos sea la que condiciona la del otro, y un quinto si la afectación del corazón y el riñón deriva de un proceso sistémico (Haase M, 2013).

La explicación fisiopatológica convencional de cómo se desarrolla el SCR, desde un enfoque cardiocéntrico, que se corresponden al SCR tipo 1 y tipo 2 de la definición actual, viene dada por la incapacidad del corazón de generar un adecuado flujo vascular renal cuyo resultado es una hipoperfusión renal. Este hecho activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el sistema nervioso simpático y la secreción de hormona antidiurética, que conducen a la retención de líquidos, aumento de la precarga y empeoramiento de los síntomas de la IC.

No obstante, un flujo bajo explica solo parcialmente la fisiopatología del SCR, ya que los pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada (FEVIp) y gasto cardiaco normal también lo pueden presentar. Los riñones, a pesar de su reducido tamaño, reciben una fracción del gasto cardiaco desproporcionada (nada menos que el 25%), por lo que se comportan como un circuito de baja resistencia. La diferencia entre presión arterial y presión venosa debe permanecer lo suficientemente grande para que exista un flujo sanguíneo renal que permita un filtrado glomerular estimado (FGe) adecuado y, por consiguiente, una función renal normal. En este contexto, es fácil de comprender que una presión venosa central elevada condiciona un menor gradiente de presión y, con ello, aumento de las resistencias renales, disminución del flujo sanguíneo intrarrenal y descenso del FGe. Todo ello da lugar a un aumento de la reabsorción tubular



proximal de sodio y agua en la nefrona, con resultado de oliguria y empeoramiento de la congestión; es lo que se conoce actualmente como *Nefropatía Congestiva*. Por último, la baja resistencia natural de los vasos renales, del parénquima y la muy baja tensión de oxígeno en la médula externa renal explican, también, una sensibilidad única de los riñones a la lesión inducida por hipotensión.

En el SCR intervienen además mecanismos no-hemodinámicos como la activación del sistema simpático, el desequilibrio en la proporción de la producción de especies reactivas de oxígeno respecto a la de óxido nítrico y la inflamación crónica. Los niveles circulantes de citocinas proinflamatorias, que están elevados en Lesión Renal Aguda (LRA), tienen efectos directos cardio-depresores. La anemia, el déficit de eritropoyetina y de hierro y un aumento del factor de crecimiento de fibroblastos-23 (FGF-23), relacionado con la alteración del metabolismo calcio-fósforo de la ERC, tienen un papel patogénico en los SCR tipo 3 y 4 (que deberían denominarse Renocardiacos por un *primum movens* renal). La distensión endotelial, provocada por la congestión, causa la conversión de un endotelio inactivo a uno proinflamatorio; y hay datos emergentes sobre la existencia de interferencias entre las células dendríticas del corazón y del riñón, que desempeñan un papel central en la respuesta inmune innata y adaptativa, ocasionando apoptosis de las células cardíacas.

La enfermedad cardiaca es muy frecuente en pacientes con ERC (SCR tipo 4) y determina una mortalidad de 10 a 30 veces mayor que en la población general. Recientemente, un análisis de los datos de uno de los principales estudios de hipertensión y riesgo cardiovascular, el estudio ALLHAT (en el que tuve la oportunidad de participar como investigador) ha demostrado que el empeoramiento de la función renal es el principal factor que conduce a la insuficiencia cardiaca (Khyyat-Kholghi M, 2021). La figura 1 representa las numerosas interacciones que se producen entre corazón y riñón.

### **Síndrome Cardio-Renal-Metabólico (SCRM)**

En octubre de 2023, por ahora justo hace un año, la comunidad tanto Cardiológica como Nefrológica, haciéndose eco de lo acordado por la *American Heart Association* (AHA), decidió ampliar el concepto de SCR y formalmente definir por primera vez el **SCRM**, en base a la marcada superposición de enfermedad cardiaca, enfermedad renal, DM tipo 2, obesidad, ictus y enfermedad arterial periférica. El SCRM provoca una morbilidad y mortalidad prematura, por lo que supone una emergencia de salud pública. Factores de riesgo compartidos y mecanismos patogénicos comunes indican que la presencia de una de estas condiciones conduce, sustancialmente, a un riesgo elevado de

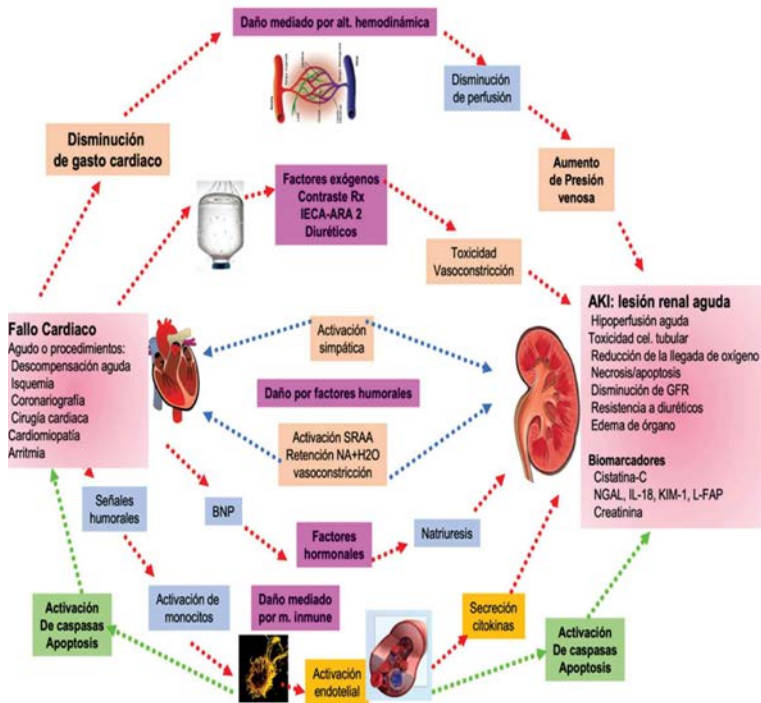


Figura 1. Interacciones fisiopatológicas entre corazón y riñón en la Insuficiencia Cardíaca y la Lesión Renal

padecer las demás y a la progresión de cualquiera de ellas (Ndumele CE, 2023).

Se describen varias etapas del SCRM que reflejan la fisiopatología, el riesgo progresivo y nos orientan en el seguimiento, control y tratamiento (figura 2):

- Etapa 0: Sin factores de riesgo de SCRM presentes. El objetivo es la prevención. Se recomienda un modo de vida saludable aplicando las “8 reglas de oro” de *Life’s Essential* (lo esencial de la vida): 1) dieta saludable; 2) actividad física; 3) evitar el tabaco; 4) buena higiene del sueño; 5) mantenimiento de un peso adecuado; 6) colesterol en rango objetivo; 7) glucemia normal; y 8) presión arterial controlada.
- Etapa 1: En ella existe un exceso de peso, obesidad abdominal e intolerancia a la glucosa o prediabetes. El manejo consiste en apoyar cambios a un estilo de vida saludable (alimentación adecuada, actividad física regular) con el objetivo de reducir, al menos, un 5% de peso y mejorar la prediabetes.
- Etapa 2: Ya están presentes factores de riesgo metabólico (hipertrigliceridemia, hipertensión, síndrome metabólico y diabetes). El objetivo es tratar todos los factores de riesgo y prevenir la progresión de la enfermedad cardiovascular y de la insuficiencia renal.

- Etapa 3: Esta etapa describe a individuos con enfermedad cardiovascular subclínica con factores de riesgo metabólico y/o enfermedad renal. El objetivo es intensificar esfuerzos para prevenir la progresión de ambas, aumentando o cambiando medicación e insistiendo en cambios en el estilo de vida.
- Etapa 4: Donde los pacientes tienen una enfermedad cardiovascular sintomática (infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardiaca, enfermedad arterial periférica o fibrilación auricular), obesidad, factores de riesgo metabólico y/o enfermedad renal. El SCRМ, en esta etapa, se divide en 2 subcategorías: (4a) sin insuficiencia renal y (4b) con insuficiencia renal. El objetivo es el tratamiento individualizado teniendo en cuenta las características del síndrome.

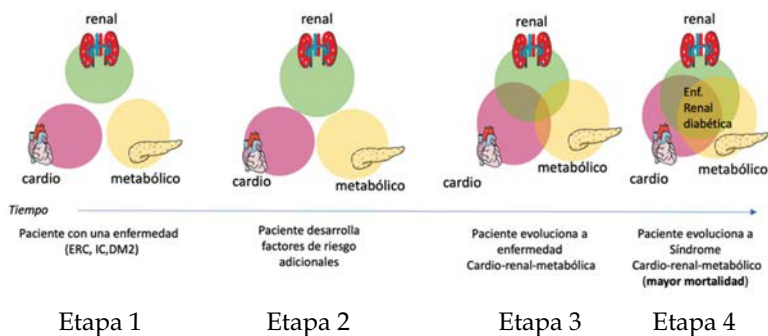


Figura 2. Etapas del Síndrome Cardio-Renal-Metabólico.

El siguiente paso “crítico” que queda por hacer, será actualizar los algoritmos de predicción diagnóstica y pronóstica incluyendo la medida de la función renal, el control de DM tipo 2 y otros determinantes sociales de salud, que permitan una estimación de riesgo más completa que incluya individuos más jóvenes para poder calcular el riesgo cardiovascular a 10 y 30 años, con la intención de brindarles una atención holística y centrada en el paciente. Aunque esto plantea un reto de futuro, actualmente, en el manejo clínico, ya tenemos oportunidades de tratamiento y prevención comunes a los tres trastornos, que permiten lanzar un importante mensaje de salud pública: **¡¡La regresión del síndrome cardio-renal-metabólico es posible!!** Se puede conseguir pasar a una etapa más baja del síndrome por cambios en el estilo de vida y tratamiento con agentes hipoglucemiantes cardio y reno-protectores como los iSGLT2, cuya elección es prioritaria en pacientes donde coexistan diabetes, enfermedad renal crónica e insuficiencia cardiaca, o que tengan alto riesgo de padecerlas.

Además, otros nuevos agentes antidiabéticos como los agonistas del receptor del péptido intestinal similar a glucagón tipo 1 (**arGLP1**) o análogos GLP1 (GLP1, del inglés *glucagon-like peptide type 1*) y un nuevo antagonista de la aldosterona, la **finerenona**, se están constituyendo como “nuevos pilares” del tratamiento, junto a los bloqueantes del SRAA y a los iSGLT2.

## Epidemiología

Aproximadamente 850 millones de pacientes en el mundo presentan enfermedad renal crónica. En España afecta al 15% de la población adulta y su incidencia ha pasado en los últimos 10 años de 121 personas por millón de población a 149,5, lo que supone un aumento del 23,55%. La prevalencia de ERC en mayores de 65 años es del 21%; en 2050, se calcula que, por el envejecimiento demográfico, el porcentaje de mayores de 65 años ascenderá a 1/3 de la población por lo que el número de enfermos con ERC se incrementará de forma exponencial. La enfermedad renal diabética es la primera causa de ERC a nivel mundial (Matsushita K, 2010). En 2015 había 415 millones de personas diabéticas y se estima que en 2040 la cifra de diabéticos ascenderá a 642 millones por el envejecimiento y factores de estilo de vida inadecuados. La enfermedad renal diabética se desarrolla aproximadamente en el 40% de los diabéticos y su incidencia irá creciendo a medida que la diabetes sea más prevalente. Además, una de cada tres personas con DM padece una enfermedad cardiovascular y del 20 al 40% de pacientes con IC tienen DM tipo 2 asociada. Según el último informe de la Organización Mundial de la Salud, de los 55,4 millones de muertes que se produjeron en 2019 en el mundo, más de la mitad (el 55%) se deben a 10 patologías, entre las cuales aparece, por primera vez, la enfermedad renal. Los pacientes con ambas

enfermedades, ERC y DM, tienen una mortalidad acumulada a 10 años de un 19,6%. Se prevé que, en 2040, la ERC se sitúe entre las cinco primeras causas de muerte en el mundo, si no realizamos cambios importantes en la actitud preventiva y terapéutica.

Como se expresó anteriormente, la enfermedad cardíaca es muy frecuente en pacientes con ERC. A medida que disminuye la función renal hay un aumento de la incidencia de IC que llega al 63% y determina una mortalidad cardiovascular de 10 a 30 veces mayor que en la población general, independientemente de la edad, el género y otros factores de riesgo. La mortalidad cardiovascular y la progresión a enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) son los dos principales problemas a los que se enfrentan los pacientes renales.

En 2002, ahora hace 22 años, los estudios RENAAL (*Reduction of Endpoints with the Angiotensin II Antagonist Losartan*) y IDNT (*Irbesartan in Diabetic Nephropathy*), (en el que tuve la oportunidad de participar como investigador principal) demostraron que la principal protección renal en pacientes con hipertensión, ERC y DM tipo 2 con proteinuria era el bloqueo del sistema renina-angiotensina (Brenner BM, 2001; Lewis EJ, 2001). Desde entonces, los fármacos que bloquean el sistema se consideran el **“primer pilar”** en el tratamiento de la ERC, porque disminuyen la progresión de la enfermedad renal. Sin embargo, en estos estudios no se llegó a demostrar una reducción de los eventos



cardiovasculares ni de la mortalidad. En estas dos últimas décadas hemos estado huérfanos de nuevos fármacos para el tratamiento de la DM tipo 2 que redujeran la progresión de la ERC. A partir de 2015, una nueva clase de fármacos antidiabéticos, los iSGLT2, que son capaces de controlar la glucemia y de mejorar los resultados cardiovasculares y renales, han revolucionado el tratamiento en este grupo de pacientes y su uso se ha hecho extensivo a pacientes con ERC no diabéticos. Los iSGLT2 ya se consideran un tratamiento de primera línea en numerosas guías de las diferentes Sociedades Científicas y se están consolidado como el **“segundo pilar”** en el tratamiento de la ERC en pacientes con y sin diabetes.



## **INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 (iSGLT2): De la *florización* al estándar de tratamiento cardiovascular y renal**

Históricamente, el riñón no se ha considerado un órgano importante en la homeostasis de la glucosa, si bien, en la corteza renal ocurre el 20% de la gluconeogénesis. En circunstancias fisiológicas en el glomérulo renal se filtran aproximadamente 180 gramos de glucosa cada día que se reabsorbe casi toda en el túbulo proximal de la nefrona. En condiciones óptimas, la carga de glucosa filtrada desde el plasma sanguíneo es menos de 120 mg/dl y se reabsorbe por completo; si la carga al túbulo excede de 220 mg/dl (el denominado “umbral de la glucosa”) ya aparece glucosa en orina. Sin embargo, en pacientes con DM la capacidad máxima de reabsorción tubular renal (“máximo tubular” o  $T_m$  de la glucosa) está aumentada, y estos pacientes puede que no excreten glucosa en orina con umbrales muy superiores (Wright EM, 2007)).

La reabsorción de la glucosa se realiza mediante una familia de cotransportadores sodio-glucosa, SGLT

(del inglés, *Sodium Glucose co-Transporter*) que están constituidos por proteínas de membrana situadas en el “borde en cepillo” de las células de los túbulos proximales de la nefrona y del epitelio intestinal. Existen varios tipos de transportadores, el cotransportador sodio-glucosa tipo 1 (**SGLT1**) es un transportador de baja capacidad y alta afinidad que se encuentra principalmente en el intestino para absorber la glucosa de la dieta, pero también en el segmento S3 del túbulo proximal renal donde puede reabsorber el 10% de la glucosa filtrada. Por el contrario, el cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (**SGLT2**) es un transportador de gran capacidad y de baja afinidad y se encuentra principalmente en el riñón encargándose de la reabsorción del 90% de la glucosa filtrada en los segmentos iniciales del túbulo proximal (S1 y S2). Transporta la glucosa aprovechando el gradiente de energía de la reabsorción del sodio (Bakris GL, 2009) (figura 3).

En la DM tipo 2 existe un aumento de la expresión de SGLT2 y por tanto una mayor capacidad de reabsorción renal de la glucosa.

### **Glucosuria Renal Familiar: el modelo para la inhibición del cotransportador sodio-glucosa tipo 2**

Desde hace mucho tiempo, los nefrólogos conocemos una entidad clínica que es la **Glucosuria Renal Familiar**, una condición genética determinada por mu-

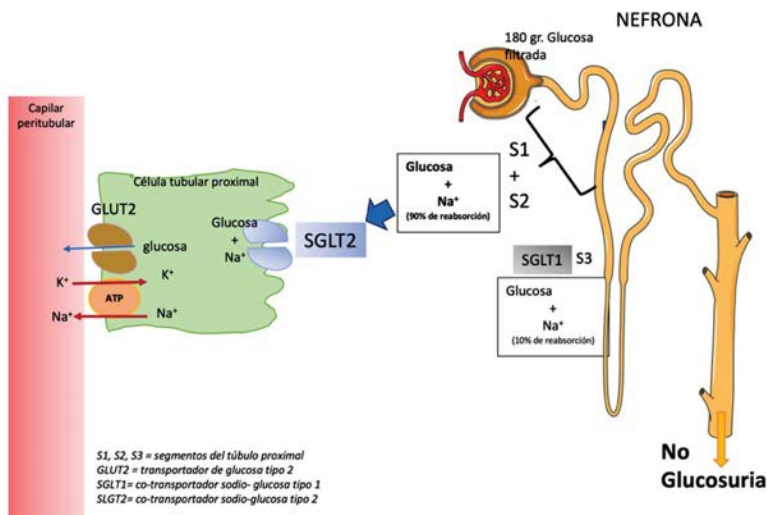


Figura 3. Reabsorción renal de la glucosa

taciones del gen SLC5A2 (*solute carrier family 5A2*) que codifica la proteína transportadora SGLT2 y no permiten la reabsorción normal de la glucosa en el túbulo renal. Se han descrito 21 mutaciones diferentes del gen SLC5A2 en 23 familias que, en el caso de homocigosis, los pacientes eliminan entre 15 y 200 gramos de glucosa al día por la orina. En estas familias, salvo la glucosuria, no se aprecian otras patologías asociadas, la función renal y la volemia permanecen normales, no hay diabetes, ni más infecciones del tracto urinario (Santer R, 2003). Por ello, la Glucosuria Renal Familiar

constituyó el modelo para comprobar que una inhibición del cotransportador SGLT2, provocando glucosuria, podría ser un mecanismo eficaz en el control y tratamiento de pacientes con Diabetes Mellitus.

### *Inhibidores del cotransportador SGLT2: del manzano a “la orina dulce”*

En 1835, prácticamente al mismo tiempo que el profesor Bright describió la relación entre enfermedad renal y cardiaca, químicos franceses aislaron una sustancia de la raíz y la corteza del manzano, **la florizina**. Inicialmente se utilizaba para la fiebre y el tratamiento de enfermedades infecciosas. Cincuenta años más tarde se descubrió que la florizina, a altas dosis, causaba glucosuria. Hasta 1970 no se supo que esta pérdida de glucosa por orina se debía a la inhibición de un sistema activo de transporte responsable de la reabsorción de la glucosa (Bishop JH, 1978). Entre 1980 y 1990 se descubre el cotransportador SGLT2, proponiéndose que la inhibición de este transportador podría ser un arma terapéutica para el tratamiento de la DM. Históricamente, por tanto, se podría considerar a la florizina como el primer inhibidor conocido de SGLT2, pero nunca se utilizó como arma terapéutica por varios problemas: inhibe, de forma marcada, el SGLT1 intestinal produciendo diarrea osmótica y, además, se hidroliza a floretina, un 2'-glucósido tóxico que afecta los transportadores de glucosa en el cerebro. A

partir de los años 1990, basándose en la estructura química central de la florizina se comenzaron a investigar posibles inhibidores del cotransportador SGLT2 que, ingeridos por vía oral, pudieran eludir la hidrólisis de la lactasa del borde en cepillo de las células intestinales, y que no ocasionaran toxicidad. Estos inhibidores, denominados de forma genérica **gliflozinas**, alcanzan su desarrollo principal a partir de 2010. El bloqueo del cotransportador SGLT2 permite un mayor aclaramiento renal de la glucosa y una disminución de la glucemia (figura 4).

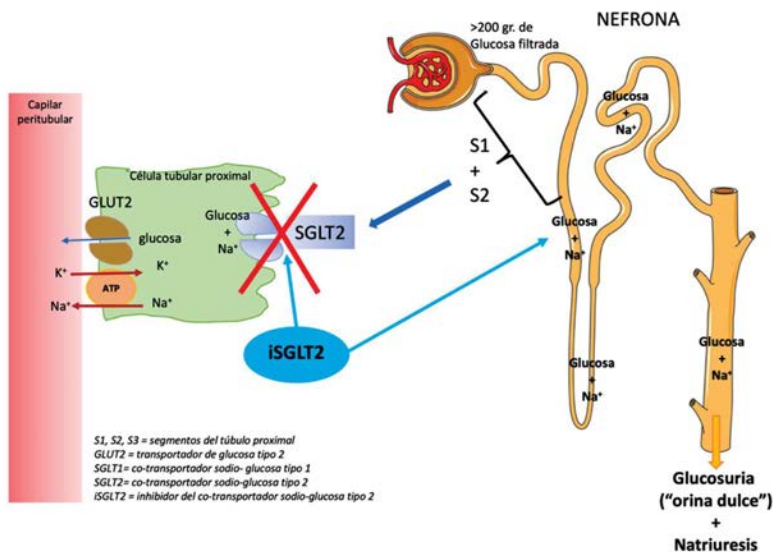


Figura 4. Mecanismo de acción de los iSGLT2

Este es el hecho fundamental que ha generado en los últimos 10 años el nuevo paradigma para el tratamiento de la Diabetes Mellitus. Además del control de la glucemia, la eliminación de glucosa en orina tiene la potencialidad de reducir el balance calórico con una pérdida de peso. La glucosuria producida por una dosis diaria iSGLT2 puede conseguir una excreción continua de 80-90 gr de glucosa/día (320-360 calorías), y este efecto no se consigue con otros fármacos anti-diabéticos como las sulfonilureas, la tiazolidinedionas o la insulina, que se asocian, por el contrario, a ganancia de peso. El incremento de glucosa en la orina, inducida por el iSGLT2 puede también aumentar la diuresis por su efecto osmótico, lo que determina una disminución de la presión arterial, vislumbrando ya, desde el inicio de su uso, el efecto positivo que podría tener en pacientes con insuficiencia cardiaca. De este modo, se intuía que los efectos renales de la florizina y sus derivados glucósidos podrían ir más allá de los simplemente relacionados con su efecto metabólico.

Los primeros derivados C-aryl glucósidos o gliflozinas, descubiertos por Ellsworth y colaboradores, fueron la **dapagliflozina** y la **canagliflozina** iniciándose la investigación preclínica y clínica para el tratamiento de la DM tipo-2 entre 2008 y 2010 (Ellsworth BA, 2008). Posteriormente, en los últimos diez años, se han venido desarrollado varios iSGLT2 sintéticos como empagliflozina, ertugliflozina, sotagliflozina, tofogliflozina, ipragliflozina luseogliflozina, remogliflozina,



sergliflozina o topogliflozina, que se están utilizando en investigación y clínica en diferentes países; de ellos la gliflozina más estudiada y utilizada en nuestro país, es la **empagliflozina**.

La **dapagliflozina** tiene una selectividad de 1200 veces más para SGLT2 que para SGLT1. Los ensayos clínicos rápidamente demostraron que disminuía la hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>) y la glucemia en ayunas en más de un 21% comparada con metformina, sin que se produjera hipoglucemia. Los estudios en fase II y III demostraron su eficacia y su buen perfil de tolerancia, sin apenas efectos adversos excepto un ligero aumento en las infecciones genitales por candidas. Aunque se ha demostrado que el cotransportador SGLT2 no solo está restringido al riñón, hasta la fecha, su inhibición en estos otros sitios no parece afectar el nivel de seguridad de los iSGLT2. Los estudios pivotaes de eficacia y seguridad liderados por Ferrannini et al. determinaron que en 2013 se aprobara dapagliflozina como el primer iSGLT2 para su uso clínico, por las agencias reguladoras, la FDA (*US Food and Drug Administration*) y la EMA (*European Medicines Agency*), en el tratamiento de la DM tipo 2, inicialmente en 2<sup>a</sup> línea, después de la metformina (Ferrannini E, 2010).

La **canagliflozina** es otro inhibidor competitivo de SGLT2 altamente selectivo, aunque también puede inhibir SGLT1 con mucha menor potencia. Esta inhibición de SGLT1 en las células intestinales permite

disminuir la absorción de la glucosa en el intestino delgado, en algún grado, reduciendo la glucemia postprandial, independientemente de sus efectos renales. Numerosos ensayos aleatorizados doble ciego en fase III, revisados por Deeks y colaboradores permitieron su comercialización en muchos países en 2015 (Deeks ED, 2017).

**La empagliflozina**, otro potente inhibidor selectivo de SGLT2, fue aprobada para su uso y comercialización en diferentes países en 2015 tras los resultados positivos de eficacia y seguridad de los estudios pivotaes agrupados en el programa EMPA-REG (*EMPAgliflozin-Removing Excess Glucose*) y analizados de forma amplia por Levine MJ y colaboradores (Levine MJ, 2016).

## **iSGLT2 Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

Desde el año 2008, a raíz de la retirada de la rosiglitazona, (antidiabético oral del grupo de las tiazolidinedonas), por detectar en su uso clínico un aumento del riesgo cardiovascular, la FDA estableció como requisito para la autorización de antidiabéticos orales la obligación de realizar ensayos clínicos, con gran número de pacientes, que demostraran la seguridad cardiovascular.

Los pacientes mayores de 65 años con DM tienen el doble de riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca, lo que determina un aumento de las hospitalizaciones y mayor riesgo de mortalidad cardiovascular o por cualquier causa. La cardiomiopatía diabética es un estado de disfunción ventricular, en ausencia de otros factores de riesgo cardiaco, que ocurre por trastornos metabólicos sistémicos, anomalías a nivel subcelular de numerosos mecanismos moleculares y disfunción del SRAA. Los nuevos hipoglucemiantes iSGLT2, no solo evidenciaron seguridad cardiovascular en los ensayos clínicos diseñados *ad hoc*, sino que, además, se

descubrió que mostraban beneficios cardiovasculares constituyendo, de ese modo, una *serendipia* esperanzadora en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular.

El primer ensayo que se realizó para evaluar directamente el efecto cardiovascular fue con **empagliflozina**, el EMPA-REG OUTCOME (*Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients–Removing Excess Glucose*) (Zinman B, 2015). Este estudio aleatorizado, doble-ciego controlado con placebo, incluyó 7.020 pacientes con DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida. El estudio comparó la eficacia de empagliflozina añadida al tratamiento estándar frente a placebo con respecto a la aparición del *end-point* primario definido como la ocurrencia de alguno de los eventos siguientes: muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, o ictus no fatal, denominados MACE, (del inglés, *Major Adverse Cardiovascular Events*). El estudio se interrumpió de forma prematura a los 3,1 años por la superioridad de la empagliflozina, con una incidencia más baja del resultado primario respecto al placebo, 10,5% *vs* 12,1% ( $p=0,04$ ). Además, se observó que en el grupo de empagliflozina se disminuía la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa, así como la hospitalización por IC, con una reducción del riesgo relativo del 35%, y un *Hazard Ratio* (HR) de 0,65; ( $p=0,002$ ).

Los pacientes con empagliflozina presentaron una ligera disminución de peso, de presión arterial sistólica y diastólica, sin que aumentara de la frecuencia cardiaca, y un aumento de los valores de hematocrito y hemoglobina. Todo ello, en principio, podría relacionarse con la disminución del riesgo de IC, al mejorar la función miocárdica por un mayor aporte de oxígeno y una disminución de la precarga y la poscarga. No obstante, el efecto directo de empagliflozina sobre la IC crónica se estudió tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos en los ensayos EMPEROR-Reduced (*EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction*), y EMPEROR-Preserved (*EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Preserved Ejection Fraction*), según presentaran fracción de eyección de ventrículo izquierdo reducida (FEVIr) en menos de 40%, o preservada (FEVIp). En ambos estudios, con una mediana de seguimiento solamente de 26 meses, se evidenció que la incidencia de muerte cardiovascular o de primera hospitalización por IC fue mucho menor en el grupo de empagliflozina añadida al tratamiento estándar *vs* placebo. [19,4% *vs* 24,7%; y 13,8% *vs* 17,1%; (HR=0,75;  $p < 0,001$ ). El efecto fue similar tanto en pacientes diabéticos como sin diabetes. Además, como resultado secundario se apreciaba que **los pacientes con empagliflozina presentaban mejoría en los resultados renales y cardiovasculares,**

**independientemente de si eran diabéticos o no** (Butler J, 2022).

El efecto de empagliflozina en la IC aguda ha sido menos estudiado. El ensayo EMPULSE (*EMPagliflozin 10 mg Compared to Placebo, Initiated in Patients Hospitalised for acUte Heart faiLure (de Novo or Decompensated Chronic HF) Who Have Been StabilisEd*), con 530 pacientes hospitalizados que presentaban disnea, al menos dos signos clínicos de congestión, estaban tratados con furosemida 40 mg iv. y tenían un FGe  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, mostró que, independientemente de la condición de diabéticos y de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo, el tratamiento de mantenimiento con empagliflozina durante 90 días, mejoraba la supervivencia, los síntomas congestivos y se apreciaba una disminución significativa del marcador cardiaco NT-proBNP. Además, se observó que en el grupo de empagliflozina hubo 11 fallecimientos mientras que fueron 22 en el grupo asignado a placebo (Voors AA, 2022).

La **canagliflozina**, pronto demostró, en los ensayos, superioridad frente a placebo en la reducción de eventos cardiovasculares. En 2017 el programa CANVAS (*CANagliflozin cardioVascular Assessment Study*), que reclutó 10.142 pacientes con DM tipo 2 y riesgo cardiovascular, demostró la superioridad significativa de canagliflozina en prevenir muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o ictus no fatal (26,9 vs

31,5 participantes por 1000 pacientes-año; HR=0,86;  $p < 0,001$  para no inferioridad y  $p = 0,02$  para superioridad) (Rådholm K, 2018). **Los resultados también mostraron posibles beneficios renales sobre la progresión de la albuminuria, la disminución del FGe y la muerte de causa renal**, lo que fue la base para diseñar y realizar el estudio CREDENCE (que se detallará más adelante). La canagliflozina mejora factores de riesgo cardiovascular como la disminución del peso, la presión arterial, el ácido úrico, la rigidez arterial, la sobrecarga cardiaca y los niveles de magnesio, demostrando disminución de la muerte cardiovascular y de la hospitalización por IC. En modelos murinos, canagliflozina muestra efecto antioxidante, antifibrótico y antiapoptótico por disminución de las moléculas de adhesión y los marcadores de la inflamación, estabiliza la placa arterioesclerótica y disminuye considerablemente el tamaño del infarto de miocardio. En estos modelos, el tratamiento con canagliflozina se asocia a un menor aumento de los marcadores cardiacos, troponina I y NT-proBNP, y protege de la disfunción sistólica y diastólica después del daño de isquemia-reperfusión (Ju F, 2024).

Desde la aprobación de **dapagliflozina** para el tratamiento de la DM, numerosos estudios han demostrado que disminuye la hospitalización por IC y la muerte por causa cardiovascular, tanto en pacientes con diabetes como sin diabetes. El estudio DECLARE-TIMI 58 (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular*

*Events–Thrombolysis in Myocardial Infarction 58*) que incluyó 17.160 pacientes diabéticos con alto riesgo cardiovascular y enfermedad arteriosclerótica establecida, demostró que el uso de dapagliflozina resultaba en una disminución significativa del objetivo compuesto por mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por IC del 17% (HR=0,83; p=0,005), aunque no pudo demostrar una superioridad significativa en la reducción del objetivo MACE. Para estudiar el efecto directo de dapagliflozina sobre la IC, se realizó el ensayo DAPA-HF (*Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure*), que incluyó 4.744 pacientes con IC; en él, solo eran pacientes diabéticos el 46%. El ensayo demostró que, independientemente de la presencia o no de DM tipo 2, los pacientes con dapagliflozina presentaban un menor riesgo de empeoramiento de la IC o de muerte cardiovascular, 16.3% vs 21.2% del grupo placebo (HR=0,74; p<0,001). **En estos estudios, también se apreciaba que, en los pacientes con enfermedad cardiovascular parenquimatosa, la dapagliflozina reducía la progresión de la enfermedad renal** (Wiviott SD,2019).

Los mecanismos implicados en el efecto beneficioso cardiovascular de los iSGLT2 no están del todo claros, y más teniendo en cuenta que el cardiomiocito no tiene cotransportadores SGLT2. Los mecanismos “convencionales” de los iSGLT2 podrían explicar este efecto favorable pero solo parcialmente. La natriuresis y la diuresis osmótica inducida por la glucosuria, reducen



el volumen plasmático, la presión arterial, y por tanto la precarga y la poscarga ventricular. La reducción del consumo de ATP, por un menor trabajo de los cotransportadores, y el aumento del hematocrito, por una mayor producción de eritropoyetina en la corteza renal, favorecen un mayor aporte de O<sub>2</sub> al corazón. El control glucémico y la lipólisis, mediadas por iSGLT2, conllevan una pérdida de peso que beneficiaría la insuficiencia cardiaca en pacientes diabéticos, pero no explica los efectos favorables en los pacientes sin DM, además, la pérdida de peso es limitada en el tiempo (Joshi SS, 2021).

Recientemente se han descrito otros efectos “no convencionales” de los iSGLT2 involucrados en la mejoría de la función cardiaca (Lopaschuk GD, 2020), (figura 5):

- Regulan la homeostasis iónica al actuar inhibiendo los intercambiadores sodio-hidrogenión (NHE). Estos son principalmente dos, el NHE3 que se expresa en el túbulo proximal y participa en la reabsorción de sodio, y especialmente el **NHE1**, que se expresa en el cardiomiocito y está regulado al alza en la IC y en la DM. Esto da lugar a una mayor entrada de sodio y, a su vez, de calcio por el intercambiador Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup>, determinando un aumento del calcio citosólico y una disminución del calcio mitocondrial. Los iSGLT2, al inhibir este transportador, reducen el sodio

intracelular que conlleva a una menor fibrosis e hipertrofia miocárdica. La disminución del calcio citosólico puede tener un papel en un menor riesgo de arritmias ventriculares; y el aumento del calcio mitocondrial, mejora la respiración mitocondrial, la síntesis de ATP y la eficiencia antioxidante. A esta regulación de iones también podría contribuir el efecto inhibitorio de las gliflozinas sobre SGLT1 que, actualmente, se sabe que se expresa de manera amplia en la membrana del cardiomiocito.

- Mejoran de la energía del miocardio (*super fuel hypothesis*). El miocardio, aparte de glucosa y ácidos grasos, también puede emplear cuerpos cetónicos para generar ATP de forma más eficiente, con un menor consumo de O<sub>2</sub>. Los iSGLT2 aumentan el cociente glucagón/insulina imitando situaciones de ayuno y movilizando lípidos que aumentan la cetogénesis hepática con mayor producción de beta-hidroxibutírico, que es el principal productor de ATP en ausencia de glucosa.
- Inducen autofagia de las organelas dañadas que causan disfunción endotelial y promueven la fibrosis, disminuyendo el estrés oxidativo y el estado inflamatorio.
- Regulan las adipocinas del tejido adiposo epicárdico que está aumentado en la IC y en la DM y que actúa de forma paracrina induciendo la

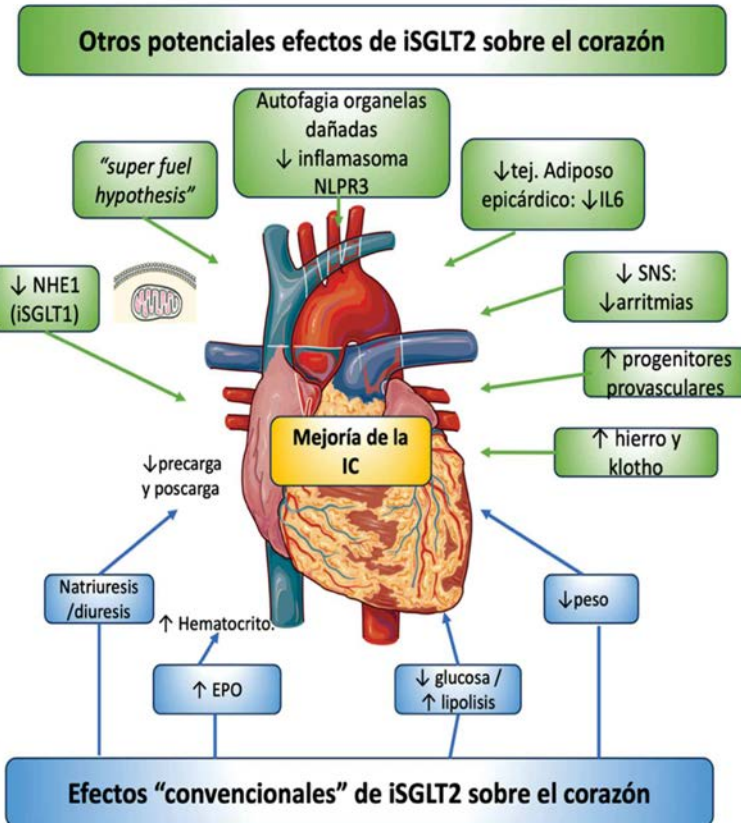


Figura 5. Mecanismos convencionales y novedosos de iSGLT2 sobre en la mejoría de la IC por iSGLT2.

secreción de adipocinas proinflamatorias (IL6, IL1, TNF- $\alpha$ ...). Este tejido adiposo sí expresa SGLT2, y se ha observado que empagliflozina reduce el volumen del tejido adiposo epicárdico, de forma significativa.

- Atenúan el sistema nervioso simpático. La disminución del volumen intravascular y de la presión arterial, inducida por iSGLT2, no se acompaña de aumento de la frecuencia cardiaca, lo que significa que no existe activación del sistema nervioso simpático, ello implica una disminución de la tasa de arritmias y mejora de la microangiopatía.
- Regulan otros mecanismos que pueden influir en la mejoría cardiovascular de los iSGLT2 como serían: la disminución de la uricemia por un aumento en la excreción urinaria de ácido úrico; el aumento de progenitores pro-vasculares; la mejor utilización del hierro miocárdico; y el aumento en la expresión miocárdica de klotho (la proteína “antienvjecimiento”) que puede contribuir a regresión de la hipertrofia cardiaca.

## ¡GLT2 Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

En la DM como resultado de una mala respuesta adaptativa se produce en la nefrona una regulación al alza de los cotransportadores SGLT2 que aumentan mucho más la reabsorción de glucosa, con el consiguiente incremento en la reabsorción proximal de sodio y disminución de la llegada de sodio a la mácula densa. De esta manera, se inhiben la retroalimentación túbulo-glomerular y la vasoconstricción de la arteriola aferente mediada por adenosina, que es el mecanismo fisiológico para preservar el FGe y la función renal normal. A la vez, en la DM la activación local del sistema renina-angiotensina con aumento de la producción de angiotensina-II y también de endotelina-1, contribuye a aumentar la vasoconstricción de la arteriola eferente. Este desequilibrio, por vasodilatación de la arteriola aferente y vasoconstricción de la eferente, provoca hipertensión glomerular e hiperfiltración, que es el mecanismo patogénico que produce proteinuria y progresión de la enfermedad renal. Además, el aumento de reabsorción de la glucosa por las células tubulares produce una mayor demanda de

oxígeno en la corteza y la médula renales (Tuttle KR, 2017).

Por otra parte, el entorno diabético desencadena múltiples alteraciones metabólicas que afectan al riñón, como aumento de especies reactivas del oxígeno, productos finales de la glicosilación y de su receptor, cuya interacción activa vías de señalización intracelular proinflamatorias y mediadores profibróticos (TGF- $\beta$ , fibronectina, colágeno-1, PAI-1 y factor de crecimiento del tejido conectivo) que se auto-perpetúan. El resultado final de las alteraciones hemodinámicas, metabólicas y de la implacable inflamación es la expansión de la matriz extracelular, la hipertrofia y proliferación celular, la glomeruloesclerosis, la inflamación tubulointersticial y la fibrosis, que conducen al deterioro progresivo funcional y estructural del riñón (Humphreys BD. 2018).

Hasta 2015, ninguno de los nuevos medicamentos surgidos para el tratamiento de la DM demostró reducir el riesgo de la enfermedad renal, más allá de lo conseguido con los bloqueantes del SRAA. A partir de esa fecha, los resultados de los ensayos de seguridad cardiovascular, obligados por la FDA, para los iSGLT2 comenzaron a mostrar – como una *serendipia* – beneficios renales. Ello motivó que, de forma consecutiva, se desarrollaran ensayos clínicos cuyo objetivo primario fue demostrar efectos beneficiosos renales específicos de

los iSGLT2, añadidos a los proporcionados por los bloqueantes del SRAA.

El primero realizado fue el **CREDESCENCE** (*Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation*) con **canagliflozina**. Este ensayo se inició en 2014 y se detuvo antes de tiempo, por criterios de eficacia. Se reclutaron 4.401 pacientes, el 100% con DM tipo 2, un FGe entre 30 y 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup> y macroalbuminuria. El ensayo demostró que la canagliflozina disminuía el riesgo de empeoramiento de la ERC y de la proteinuria en un 30%. La progresión de la insuficiencia renal (tras una caída aguda inicial del FGe, típica para todos los iSGLT2) fue más lenta en el grupo de canagliflozina ( $-1,85 \pm 0,13$  vs  $-4,59 \pm 0,14$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). También se objetivó una tendencia a disminuir la muerte cardiovascular y la mortalidad por cualquier causa (Perkovic V, 2019).

El estudio para evaluar el efecto de la **dapagliflozina** en los resultados renales, fue el **DAPA-CKD** (*Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular mortality in Patients with CKD*) que reclutó 4.304 pacientes con edad media de 62 años y ERC de diferentes grados, desde avanzada a moderada (FGe  $\geq 25$  y  $\leq 75$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) y una albuminuria media de 1 gramo/diario. El 67,5% de los pacientes eran diabéticos tipo 2, pero 396 tenían otras causas de enfermedad renal. El DAPA-CKD también fue detenido de forma temprana, a los dos años y medio, por una

abrumadora eficacia de la dapagliflozina sobre la disminución sostenida del FGe en  $\geq 50\%$ , la progresión a ERCA y la muerte cardiovascular o por cualquier causa, que se presentó en el 9,2% en el grupo de dapagliflozina frente al 14,5% en el grupo placebo. La progresión a ERCA y la muerte renal fue un 44% menor de forma significativa y dapagliflozina disminuyó la albuminuria en un 29.3%. El declive progresivo anual de la función renal fue mucho menor en el grupo de dapagliflozina ( $-1.67 \pm 0.11$  vs  $-3.59 \pm 0.11$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (Heerspink HJL, 2020).

El último gran ensayo clínico realizado en pacientes con ERC, publicado en 2023, es el **EMPA-KIDNEY** (*Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease*) con **empagliflozina**. En él, se reclutaron 6.609 pacientes con FGe entre 20 y 45 ml/min/1,73/m<sup>2</sup> independientemente del grado de albuminuria y con FGe de 45 a 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> con una albuminuria  $\geq 200$  mg/gr de Albúmina/Creatinina (Alb/Cr) en orina. Solo el 46%, eran diabéticos tipo 2, el resto representaban el amplio espectro etiológico de la ERC, destacando la Nefropatía IgA en 817 pacientes. La media de seguimiento solo fue de 2 años porque el ensayo también fue detenido de forma temprana por clara eficacia de empagliflozina en disminuir la progresión a ERCA en estadio terminal y la muerte renal o cardiovascular, con una disminución del riesgo relativo del 28%. Los resultados secundarios como la muerte cardiovascular y la mortalidad por cualquier causa también fueron



menores con un HR=0,84 sin llegar a la significación estadística, probablemente por el corto periodo de tiempo del ensayo. La eficacia de empagliflozina fue significativa, independientemente del FGe, especialmente en pacientes con macroalbuminuria. El declive progresivo del FGe fue significativamente menor en el grupo de empagliflozina respecto a placebo con una diferencia media de 1,37 ml/min anual, y se produjo en todos los grupos participantes, independientemente de su FGe (Herrington WG, 2023).

En los estudios DAPA-CKD y EMPA-KIDNEY se reclutaron un número significativo de pacientes con ERC cuya causa no fue la DM y sí enfermedades glomerulares como la Nefropatía IgA, casi mil pacientes en conjunto, número comparable a los ensayos en fase 2 y 3 recientemente realizados para esta entidad como el TESTING y el STOP-IgAN. Tomados los datos de los dos ensayos, se aprecia que **los iSGLT2 reducen el riesgo de progresión de la Nefropatía IgA en un 40%**, lo que alienta a que en próximos ensayos sobre podocitopatías y nefropatía IgA se incluyan los iSGLT2 como tratamiento de base. Las diferentes guías clínicas ya establecen, como recomendación, el añadir iSGLT2 a los inhibidores del SRAA en el tratamiento estándar de la Nefropatía IgA.

Los mecanismos responsables de la protección renal de los iSGLT2 son varios. La disminución de la reabsorción de glucosa y sodio determina una mayor

Llegada de  $\text{Na}^+$  a la mácula densa del aparato yuxta-glomerular de la nefrona y estimula la liberación de adenosina que revierte la vasodilatación de la arteriola aferente y la vasoconstricción de la eferente, reduciendo la presión intraglomerular y restaura, de este modo, la retroalimentación túbulo-glomerular fisiológica. Este efecto conduce a una caída inicial del FGe, sin embargo, preserva la función renal a largo plazo y reduce la albuminuria (figura 6).

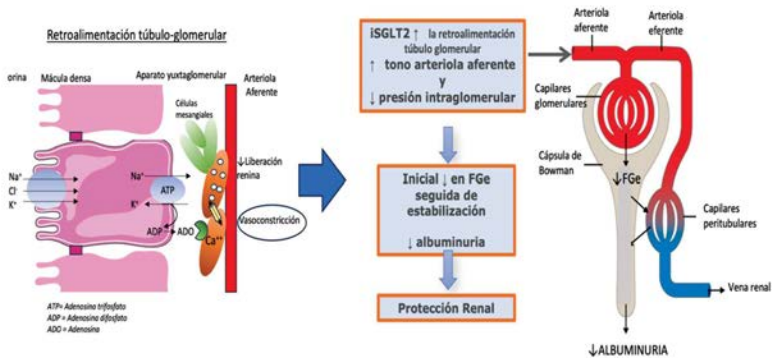


Figura 6. Mecanismo de protección renal de iSGLT2

La restauración del metabolismo normal de la glucosa en el riñón por iSGLT2 reduce la glucosa y los niveles de ácido cítrico que se acumulan en el riñón

diabético y disminuye el estrés oxidativo. También empagliflozina normaliza los niveles de SIRT-3 (*silent information regulator*) y la glucólisis anormal, lo que inhibe la acumulación de productos de la glicosilación en el riñón. Del mismo modo, canagliflozina, en las células epiteliales del túbulo renal, inhibe la formación mitocondrial de especies reactivas de oxígeno y la sobreexpresión de la inositol oxigenasa específica del túbulo renal, disminuyendo la glucotoxicidad celular y mejora la expresión celular de klotho (la proteína que, como la diosa griega, “hila las hebras de la vida”) (Shirakawa K, 2020).

Los iSGLT2 también interactúan con el intercambiador sodio-hidrogenión NHE3, aumentando la natriuresis por una vía independiente de la glucosa. Este efecto, junto con la diuresis osmótica producida por glucosuria, puede mejorar la hipertensión que se asocia frecuentemente a la DM y la ERC. En modelos murinos disminuyen el angiotensinógeno intrarrenal y se sugiere que inhiben el sistema nervioso simpático por abolición de reflejos dependientes de los receptores de presión.

La reducción de la carga de trabajo en las células del túbulo proximal disminuye la glucotoxicidad y el consumo de O<sub>2</sub>, aumentando la tensión de oxígeno en esta zona, especialmente aeróbica, lo que explica cómo los iSGLT2 pueden proteger de una lesión renal aguda. Por otra parte, una mayor llegada de glucosa al

segmento tubular S3, más distal, aumenta la actividad del cotransportador SGLT1, lo que disminuye la tensión de oxígeno en la médula externa y estimula la producción de eritropoyetina, que explica la mejoría de la anemia (O'Neill J, 2015).

Otro efecto beneficioso de iSGLT2 es la disminución de la hiperuricemia por un aumento de la excreción de ácido úrico en la orina, probablemente al inhibir su absorción por los cotransportadores que comparten la glucosa y el ácido úrico.

Sobre la grasa perirrenal ejercen un efecto similar al de la epicárdica, aumentan la adiponectina antiinflamatoria, disminuyen la liberación de leptina proinflamatoria y aumenta la cetogénesis. En el metabolismo intracelular de las células renales, empagliflozina regula la nutrición y la homeostasis, promueve la gluconeogénesis induciendo la formación de cuerpos cetónicos y la autofagia, reduce el estrés oxidativo, la inflamación y la fibrosis por disminuir la sobreexpresión de la expresión del receptor *high-mobility group box 1* para los productos finales de la glicosilación y las vías de señalización del factor nuclear kB en células tubulares proximales. También disminuye la proliferación y migración de las células del músculo liso vascular y la transición epitelio-mesenquimal, que previenen la fibrosis renal (Li J, 2020).

Se ha descrito un efecto directo de las gliflozinas en los podocitos con potencialidad para disminuir

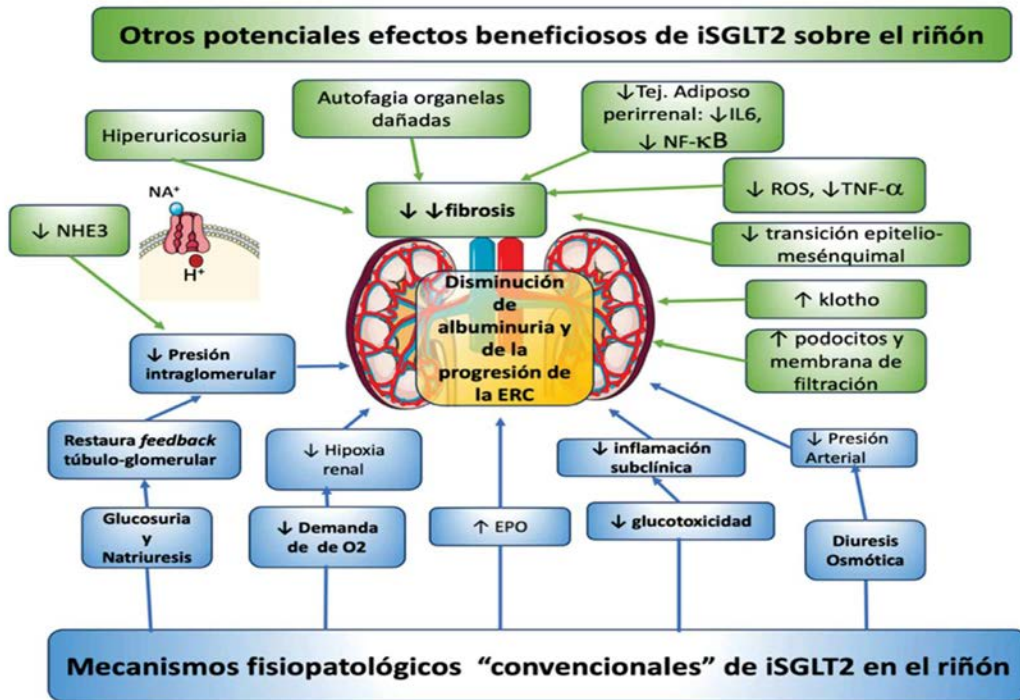


Figura 7. Mecanismos fisiopatológicos de los iSGLT2 en el riñón

proteinuria al restaurar el citoesqueleto podocitario. Se ha demostrado que la presencia de transportadores SGLT2 en el podocito que están regulados al alza, lo que podría explicar el efecto beneficioso de los iSGLT2 en las nefropatías proteinúricas no diabéticas y justifica más investigación. Además, se ha demostrado que dapagliflozina disminuye la eliminación urinaria de heparan-sulfato y heparinasa, marcadores subrogados de estabilidad del glicocálix de la membrana de filtración (Cassis P, 2018).

### ***Potencialidad de los iSGLT2 en la prevención y la progresión y de la Enfermedad Renal Crónica***

Del análisis de los ensayos clínicos descritos, se puede inducir que el añadir un iSGLT2 al tratamiento con un bloqueador del sistema renina-angiotensina supone que, en los pacientes con ERC, el descenso anual del FGe pasaría de -4,6 ml/min a -1,85 ml/min por año, lo que potencialmente retrasa el inicio de diálisis 15 años añadidos a los 10 de retraso que se obtienen al tratar con los bloqueantes del SRAA (figura 8).

Metaanálisis de los principales ensayos clínicos permiten deducir, además, que la adición de iSGLT2 a pacientes con bajo grado de albuminuria (con o sin diabetes) aporta mayores beneficios, en términos de preservación de la función renal, durante más años, in-

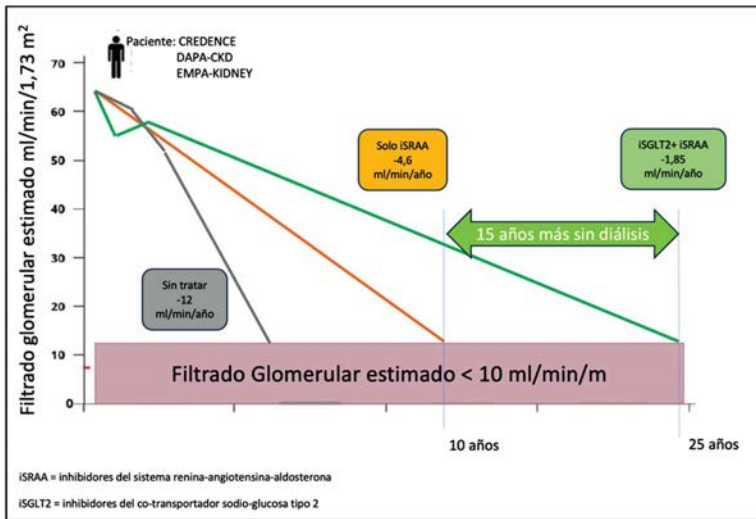


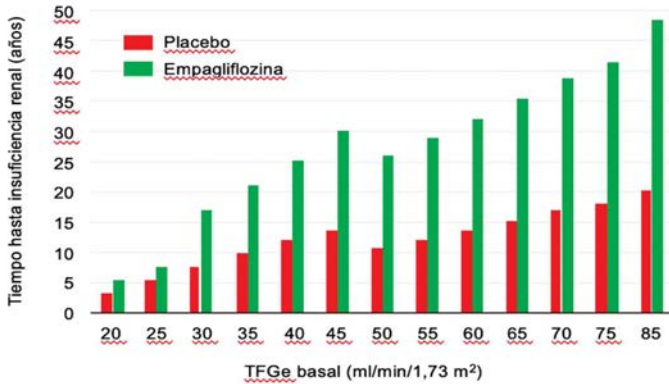
Figura 8. Potencial retraso de inicio de diálisis con iSGLT2

cluso pueden reducir el riesgo de padecer lesión renal aguda, enfermedad y muerte cardiovascular. Un análisis *post-hoc* de los datos de EMPA-KIDNEY con empagliflozina muestra que, en los pacientes que presentaban normoalbuminuria, el declive del FGe es 8 veces menor, con un valor inferior a 0,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año (**¡la mitad que el considerado, hasta ahora, el declive habitual que viene determinado por la edad de 0,7-1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año, a partir de los 40 años!**). Por tanto, Empagliflozina podría retrasar la necesidad

de diálisis desde 1,9 años, si se iniciara el tratamiento en pacientes con FGe de  $20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , hasta 26,6 años cuando el FGe del individuo fuera de  $85 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , (figura 9).



**Tiempo hasta la insuficiencia renal en años, según la TFGe basal**



**Potencial impacto en el tiempo hasta el tratamiento renal sustitutivo de las diferentes pendientes de la TFGe con placebo y con empagliflozina**

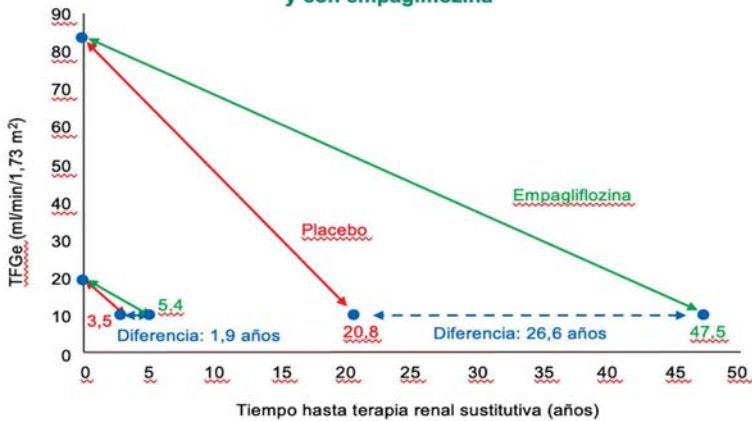


Figura 9. Impacto potencial de los iSGLT2 en retrasar la progresión de la ERC.

(Adaptada de Fernández Fernández B..., Ortiz A. Clin Kidney J. 2023. Con permiso)



## ACTUALIZACIÓN DE LAS GUÍAS CLÍNICAS Y RECOMENDACIONES DEL USO DE iSGLT2

La acumulación de evidencia de alta calidad derivada de los resultados de los ensayos clínicos, respecto a la mejoría renal, cardiovascular y metabólica y a la disminución de la mortalidad, tanto vascular como por cualquier causa, de los pacientes tratados con iSGLT2, ha determinado que entre 2022 y 2024 se priorizara la actualización de las diferentes guías de práctica clínica para el tratamiento de pacientes con diabetes, enfermedad renal crónica e insuficiencia cardíaca.

La guía de práctica clínica KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) 2022 para el tratamiento de la Diabetes en la Enfermedad Renal Crónica se publica solo dos años después de la guía KDIGO 2020. En la guía se dan recomendaciones específicas, tanto para el uso de iSGLT2 como también de los arGLP1 y de la finerenona, dirigidas a reducir el riesgo cardio-renal-metabólico del paciente diabético con ERC desde un enfoque holístico. Los iSGLT2 se consideran fármacos

de primera línea en pacientes con un FGe  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (nivel de evidencia 1A), y con más alta prioridad si la albuminuria es  $\geq 200$  mg/gr de Alb/Cr, sean diabéticos o no, excepto para los pacientes con Poliquistosis Renal y Trasplantados (en espera de los resultados de ensayos clínicos en curso).

La Sociedad Europea de Cardiología (ESC), (*European Society of Cardiology*) se apresuró a publicar en 2023 una actualización de la Guía Clínica de 2021 para el diagnóstico y tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca aguda y crónica. La Guía recomienda el tratamiento con iSGLT2 (dapagliflozina o empagliflozina) en pacientes con IC independientemente de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo con una evidencia de clase 1A.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) (*American Diabetes Association*) en su última publicación de enero de 2024, sobre los estándares del tratamiento de la Diabetes, establece que en adultos con diabetes tipo 2 y con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, insuficiencia cardíaca y/o enfermedad renal crónica establecidas, o en riesgo alto de padecerlas, el plan de tratamiento debe incluir un iSGLT2, como primera línea para minimizar la progresión de la ERC, reducir los eventos cardiovasculares y las hospitalizaciones por IC, y se debe continuar con él hasta diálisis o trasplante; recomendaciones señaladas con el más alto grado de evidencia (A).

En octubre de 2023, las guías de práctica clínica de la Sociedad de Nefrología del Reino Unido y, en marzo de 2024, la guía KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la ERC, definitivamente, **recomiendan** el tratamiento con un iSGLT2 en pacientes adultos con ERC si el FGe es  $\geq 20\text{ml/min}/1,73\text{ m}^2$  y tienen albuminuria  $\geq 200\text{ mg/gr}$  de Alb/Cr) con o sin diabetes, o en pacientes con insuficiencia cardiaca independientemente del nivel de albuminuria (nivel de recomendación 1A). Sin embargo, solo **sugieren** tratar con iSGLT2 a adultos con FGe  $\geq 20\text{-}45\text{ ml/min}/1,73\text{ m}^2$  si la albuminuria es  $<200\text{ mg/gr}$ , (nivel de recomendación 2B). Solo “sugieren” porque se reconoce un cierto grado de incertidumbre en la disminución del riesgo de progresión de la insuficiencia renal en pacientes con bajo grado de albuminuria. En las dos guías se consideran a los iSGLT2 como fármacos de **primera línea** en el tratamiento de la ERC, independientemente de etiología.

En las recientes guías KDIGO 2024 también se enfatiza el beneficio de iSGLT2 en el riesgo de lesión renal aguda, mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio y riesgo de hospitalización por cualquier causa; así como el efecto favorable en reducir la PA, los niveles de ácido úrico, la sobrecarga de volumen y el riesgo de hiperpotasemia grave. La reducción de la hiperpotasemia se observa en todos los subgrupos de pacientes, incluyendo los que toman antagonistas del

receptor de la aldosterona, sin que exista riesgo de hipopotasemia; una mayor llegada de sodio al túbulo colector podría justificar un aumento en la excreción renal de potasio.

## PERFIL DE SEGURIDAD DE LOS iSGLT2

Cuando se inicia tratamiento con iSGLT2 se espera que ocurra, en las primeras cuatro semanas, un descenso del FGe mayor del 10% respecto al basal, que suele ser transitorio. Este descenso, generalmente, no precisa adoptar ninguna medida ni alterar la frecuencia de monitorización de la ERC, y no es indicación de retirar el tratamiento. No obstante, desde un punto de vista de práctica clínica, parece prudente, en pacientes que están siendo tratados con diuréticos y en ancianos, aumentar la frecuencia de monitorización para evitar la depleción hidrosalina; en algunas ocasiones es preciso disminuir la dosis de diuréticos. Si el descenso del FGe fuera mayor del 30% se debe prestar especial atención, vigilar y ajustar dosis de iSGLT2 (Xie Y, 2021).

El perfil de seguridad de los iSGLT2 se ha evaluado en un reciente metaanálisis que agrupó 13 estudios con más de 90.000 pacientes. Los eventos adversos graves, la hipoglucemia y el daño renal son incluso menos frecuentes que en los controles a los que se les añadió placebo.

La glucosuria puede determinar un riesgo conocido de infecciones genitales micóticas, más frecuentes en mujeres, que son de carácter leve o moderado y raramente obligan a suspender el tratamiento de forma definitiva. Por lo general, no aumentan el riesgo de infecciones severas del tracto urinario, si bien, en algunos pacientes, el aumento de frecuencia de estas, puede suponer una limitación al tratamiento con iSGLT2.

Tampoco se ha comprobado un aumento de la incidencia de fracturas óseas ni de amputaciones de los miembros inferiores que inicialmente alertaron en el programa CANVAS con canagliflozina, pero que no se confirmaron en el estudio CREDENCE.

Una rara complicación grave, descrita en pacientes con diabetes tratados con iSGLT2, es la cetoacidosis, cuya incidencia es baja (1/10.000) pero el doble que en los pacientes no diabéticos. Este riesgo ha determinado que, en principio, los iSGLT2 no estén autorizados para el tratamiento de la DM tipo 1. En algunos pacientes con DM tipo 2, se ha descrito una cetoacidosis con glucemia normal, pero el riesgo absoluto es muy bajo y los beneficios del tratamiento superan, con creces, los riesgos. No obstante, es razonable, para evitar la cetosis, suspender temporalmente los iSGLT2 cuando el paciente va a someterse a periodos prolongados de ayuno, cirugía o presenta enfermedades graves (Baigent C, 2022).



## **iSGLT2, MÁS ALLÁ DE LA PROTECCIÓN RENAL Y CARDIACA**

En los dos últimos años, los iSGLT2 están demostrando múltiples efectos beneficiosos más allá de los cardiovasculares y renales, si bien, en muchos de ellos no se conocen los mecanismos subyacentes. Datos recientes sugieren un posible rol de los iSGLT2 en el tratamiento de numerosas afecciones como: hipomagnesemia, nefrolitiasis, hiponatremia, anemia, retinopatía diabética, esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica, síndrome cardiorrenal agudo, pacientes en diálisis y trasplantados y en el cáncer.

Recientemente se conoce la relación de la hipomagnesemia, la obesidad y el síndrome metabólico. Los iSGLT2 aumentan la reabsorción de magnesio en la nefrona elevando los niveles séricos de magnesio en 0,10-0,24 mg/dl, lo que puede tener un potencial efecto terapéutico, especialmente en pacientes que tienen pérdida urinaria refractaria de magnesio, están en tratamiento diurético o con inhibidores de la calcineurina como ciclosporina y tacrolimús. La mejora del control glucémico y un aumento del glucagón, inducidos por

los iSGLT2, podrían incrementar, la actividad del canal transportador de Mg en el túbulo renal.

Se ha descrito un menor riesgo de litiasis renal en los pacientes que toman iSGLT2. El aumento del volumen osmótico de la orina, la disminución de la excreción urinaria de fosfato y la homeostasis del ácido úrico serían los factores implicados. La diuresis osmótica aumenta más la excreción de agua libre, por lo que, también, pueden tener un papel en el tratamiento de la hiponatremia.

En los ensayos, los pacientes tratados con iSGLT2 presentaban una concentración de hemoglobina más alta y menos necesidad de hierro. Los iSGLT2 pueden estimular la eritropoyesis por disminución de la acumulación de glucosa en el intersticio de la corteza renal y por reducir la tensión de  $O_2$  en la médula externa, restaurando las vías del factor inducible por hipoxia-2a. Por otra parte, el efecto beneficioso sobre la inflamación subclínica disminuye los niveles de hepcidina, con una mejor disponibilidad del hierro.

La retinopatía diabética, que concurre con frecuencia con la nefropatía, se asocia a una pérdida de pericitos relacionada con acumulación de tóxicos como sorbitol y productos finales de la glicosilación. Se ha demostrado presencia de cotransportadores SGLT2 en pericitos bovinos y cómo los iSGLT2 atenúan los cambios producidos por la hiperglucemia en estas células, y disminuyen el edema macular en los diabéticos.

Recientes estudios de cohortes con más de 80.000 pacientes han mostrado que, a diferencia de otros antidiabéticos orales, los iSGLT2 ejercen una potencial mejoría de la “enfermedad por hígado graso no alcohólica”, término cambiado recientemente por “Esteatohepatitis Asociada a Disfunción Metabólica” (MASLD) (del inglés, *Metabolic dysfunction-Associated Steatosis Liver Disease*), que acompaña hasta en un 55% a la DM tipo 2. Los iSGLT2 redistribuyen los depósitos de grasa visceral, subcutánea y ectópica por activar, en el hígado y el tejido adiposo visceral, las vías catabólicas generando un estado similar al ayuno (*fastinglike*). También disminuyen el diacilglicerol hepático, que se asocia a la resistencia insulínica y a la vía de señalización mTOR implicada en la progresión de la enfermedad. Adicionalmente, estudios preclínicos confirman que aumentan la lipólisis y disminuyen la lipotoxicidad.

El papel de los iSGLT2 en el Síndrome Cardiorenal Agudo es menos conocido. En estudios experimentales la reducción del estrés oxidativo se ha asociado a disminución del riesgo de lesión renal aguda. No obstante, dado que los iSGLT2, al inicio del tratamiento, por los cambios hemodinámicos glomerulares, disminuyen el FGe que se calcula con el valor de creatinina plasmática, se necesitan estudios que utilicen otros marcadores diferentes de lesión renal. Esto puede suponer un cambio de paradigma respecto al diagnóstico de la insuficiencia renal basado, hasta ahora, en la

creatinina. Aún no se tiene evidencia suficiente que soporte el uso de iSGLT2 en el Síndrome Cardiorrenal Agudo.

Los pacientes portadores de trasplante renal fueron excluidos de los ensayos clínicos, pero es posible que los beneficios clínicos renales y cardiovasculares puedan ser extrapolados a esta población en un apropiado contexto clínico. Dado que el riñón trasplantado es único, la hiperfiltración renal es una consecuencia obligada y ello aumenta la reabsorción de glucosa con el consiguiente mayor consumo de ATP y de O<sub>2</sub> que puede producir en el injerto, hipoxia, disfunción mitocondrial y aumento de radicales libres. Esta situación, que puede ser empeorada por el tratamiento con anticalcineurínicos, es mejorada por los iSGLT2. A pesar del *estatus* de inmunosupresión, no se ha demostrado un aumento de las infecciones urinarias. Algunos estudios realizados en enfermedades autoinmunes como el Lupus Eritematoso Sistémico y la Artritis Reumatoide muestran cómo los iSGLT2 ejercen un efecto modulador sobre la diferenciación de células T CD4+ por reprogramación metabólica (inhiben mTOR). Actualmente hay un gran ensayo clínico en curso para demostrar la eficacia y seguridad en pacientes trasplantados (Ramakrishnan P, 2023).

Otro aspecto esperanzador es el potencial efecto anti-cáncer de los iSGLT2. Se ha reportado que el co-transportador SGLT2 está sobreexpresado en varios

modelos de cáncer en ratones y humanos, y cómo su inhibición puede impedir su desarrollo tanto *in-vitro* como *in-vivo*. Los iSGLT2, aparte del efecto beneficioso de controlar la hiperglucemia que influye directamente en el crecimiento tumoral, han mostrado efectos anti-cáncer en neoplasias de mama, hígado, páncreas, tiroides, próstata y pulmón. Los iSGLT2 actúan sobre varios mecanismos celulares con los que pueden combatir el cáncer: a) provocando inestabilidad de la membrana mitocondrial, b) suprimiendo vías de crecimiento celular como la de b-catenina y de la señalización de la fosfatidilinositol- 3-kinasa, c) deteniendo el ciclo celular, d) aumentando la apoptosis de la célula maligna y e) regulando “a la baja” la fosforilación oxidativa. A nivel clínico disminuyen la hiperactividad simpática que producen varios tipos de cáncer o la producida por varios quimioterápicos, como la antraciclina y la doxorubicina. Su eficacia clínica como agentes contra el cáncer, está siendo evaluada, al menos, en diez ensayos clínicos en humanos (Basak D, 2023).



## OTRAS SERENDIPIAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

### *Agonistas del receptor de GLP1 y Finerenona*

Las otras dos clases de fármacos que han mostrado potencialidad en disminuir la progresión de ERC y el riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos son los **arGLP1** y la **finerenona**.

El péptido similar al glucagón tipo 1 o GLP1, es una incretina que se segrega por las células L intestinales con la ingesta de alimentos y actúa de forma paracrina en el páncreas estimulando la secreción de insulina. Los péptidos **arGLP1** derivan de extractos de la saliva del monstruo de Gila (lagarto del desierto de Arizona) y están recomendados en el tratamiento de la DM tipo 2, en segunda línea, especialmente cuando se asocia a obesidad. Existen varios arGLP1, y los estudios realizados en DM, han mostrado potenciales beneficios renales y cardiovasculares. El más estudiado es la semaglutida (el popular OZEMPIC<sup>®</sup>). Tienen acciones fisiológicas múltiples: aumentan

la secreción de insulina y reducen la secreción de glucagón, mejoran la sensibilidad a la insulina, disminuyen el apetito y enlentecen el vaciado gástrico. También han demostrado efectos neuroprotectores y anti-apoptóticos, reducen el estrés oxidativo, la inflamación y la fibrosis. En el sistema cardiovascular mejoran la rigidez arterial, previenen y estabilizan la placa de ateroma. Disminuyen la grasa hepática, con efectos positivos sobre la Esteatohepatitis Asociada a Disfunción Metabólica, la grasa epicárdica y perirrenal. En el riñón, aumentan la natriuresis por inhibir el intercambiador sodio-hidrogenión NHE3 del túbulo proximal y disminuyen la hiperfiltración en individuos obesos. Todos estos mecanismos explican su potencial en la mejora del Síndrome Cardio-Renal-Metabólico.

Recientemente, se ha investigado el efecto de semaglutida en pacientes con ERC y macroalbuminuria en el ensayo clínico FLOW (*Effect of semaglutide versus placebo on the progresión of renal impairment in subjects with type 2 and cronic kidney disease*). El ensayo se detuvo por motivos de eficacia y en mayo de este mismo año, 2024, se han publicado los primeros resultados en la prestigiosa revista *The New England Journal of Medicine* que demuestran que semaglutida reduce de forma significativa, en un 24%, el comienzo de fallo renal, la disminución sostenida del FGe en más de un 50% o la muerte relacionada con el riñón



o por causa cardiovascular. En el grupo de semaglutida, la caída progresiva del FGe fue menor en 1,16 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año (p<0,001) y el riesgo de MACE (eventos mayores cardiovasculares), la muerte de causa cardiovascular o el riesgo de muerte por cualquier causa fue un 20% menor (p=0,01). Además, la proteinuria se redujo en un 40% y los beneficios renales de los arGLP1 parecen ser aditivos a los de los iSGLT2 en la enfermedad renal diabética (Perkovic V, 2024).

**La finerenona** es un antagonista no esteroideo altamente selectivo del receptor de mineralocorticoides. Ha sido aprobado recientemente en España, de forma específica, para el tratamiento de pacientes con ERC asociada a DM tipo 2, con un FGe >15 ml/min/m<sup>2</sup> y albuminuria. Se une a su receptor específico y de ese modo bloquea el reclutamiento de co-activadores transcripcionales implicados en la expresión de mediadores proinflamatorios y profibróticos, disminuyendo la inflamación y la fibrosis directamente en el riñón y en corazón aportando un valor añadido en los pacientes con Síndrome Cardio-Renal-Metabólico. La finerenona no solo reduce la proteinuria, como otros antialdosterónicos, sino que también ralentiza la progresión de la enfermedad renal crónica. En el ensayo clínico FIDELIO-DKD (*The Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease*), se asoció a una reducción

significativa de la variable principal: fallo renal definido por disminución sostenida del FGe  $\geq 40\%$  o muerte renal; disminuyó la albuminuria en un 31% y la progresión de la enfermedad renal crónica. La eficacia cardiovascular de finerenona se estudió en el ensayo clínico FIGARO-DKD (*Efficacy and Safety of Finerenone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and the Clinical Diagnosis of Diabetic Kidney Disease*) en pacientes que presentaban ERC y microalbuminuria o función renal normal, pero con macroalbuminuria. En este estudio, la variable principal fue una compuesta por: tiempo hasta la primera aparición de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal u hospitalización por insuficiencia cardíaca. La variable secundaria fue el fallo renal o la muerte por causa renal. Los resultados mostraron una eficacia significativa de finerenona en la variable principal y casi significativa en la variable secundaria. Recientemente se ha realizado un análisis global de los datos de los dos estudios, FIDELIO y FIGARO-DKD, denominado FIDELITY (*Combined FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Trial programme analysis*). El análisis demuestra que, finerenona disminuye, ya de forma significativa, tanto el resultado cardiovascular como el renal (Agarwal R, 2022). Se puede inferir que, en pacientes con ERC y DM tipo 2, el añadir finerenona al tratamiento con bloqueantes del SRAA e iSGLT2 tiene un potencial de retrasar la llegada a diálisis o trasplante de 5 años más (figura 10).

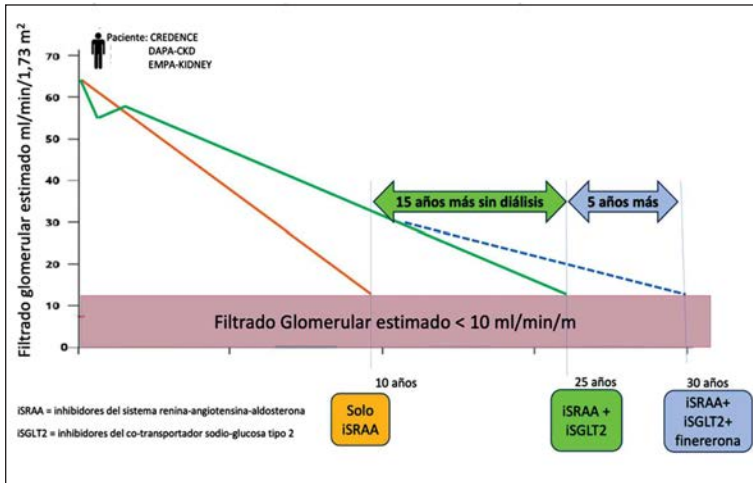


Figura 10. Retraso potencial para el inicio de tratamiento sustitutivo renal con finerenona

Por lo tanto, los arGLP1 y la finerenona vienen a constituir los otros dos pilares en los que se sustenta actualmente el tratamiento y control del Síndrome Cardio-Renal-Metabólico, que junto con los bloqueantes del SRAA y los iSGLT2 complementarían los **cuatro pilares** (figura 11), que constituyen actualmente la *serendipia de la esperanza* para prevenir y enlentecer la progresión de la ERC. Parece que estamos en el camino de poder lograr el fin, que siempre hemos pretendido los nefrólogos, de “diálisis cero”.

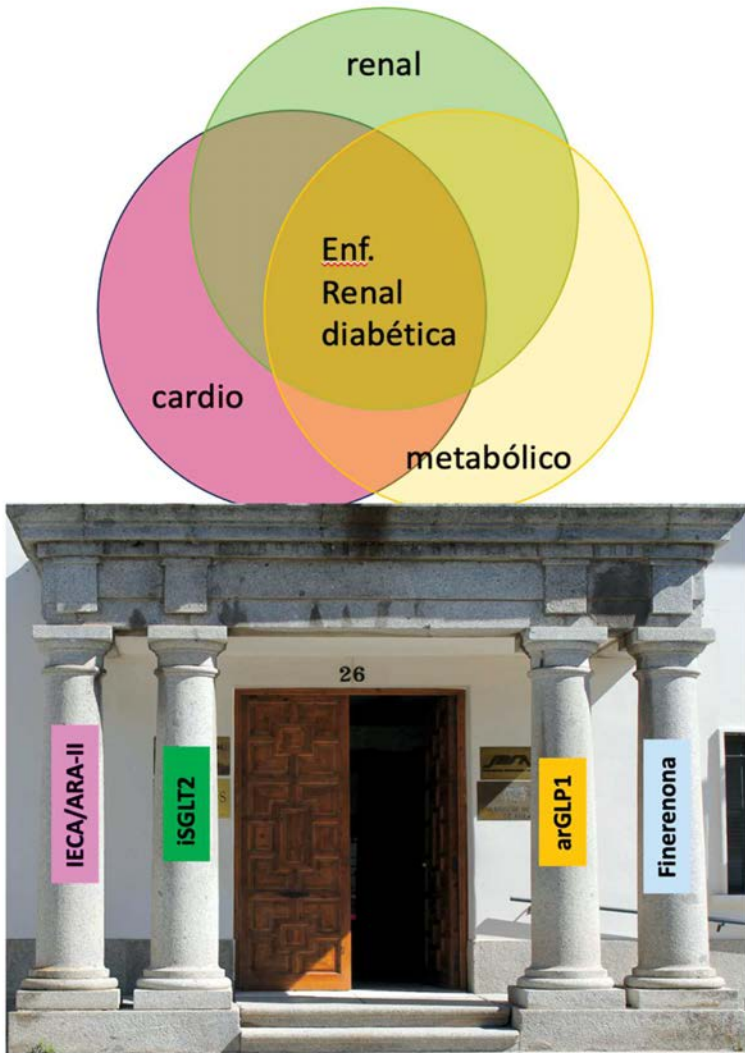


Figura 11. Los cuatro pilares del tratamiento del Síndrome Cardio-Renal-Metabólico. *La serendipia de la esperanza*

## EPÍLOGO

Desde hace más de un siglo, sabemos que la enfermedad renal y cardiovascular comparten aspectos patogénicos y fisiopatológicos comunes que interactúan y determinan la progresión de afecciones metabólicas y de ambos órganos, constituyendo un síndrome clínico definido recientemente por la comunidad médica como **Síndrome-Cardio-Renal-Metabólico** con elevada morbilidad y mortalidad. Las condiciones que más “peso” tienen en el riesgo de muerte y de enfermedad cardiovascular son la enfermedad renal y la insuficiencia cardiaca que son “especialmente peligrosas” en pacientes con DM. Aunque hace 20 años, el tratamiento con los fármacos antihipertensivos IECA y ARA-II, fue un rayo de esperanza en retrasar la progresión de la insuficiencia renal de pacientes diabéticos con proteinuria, el riesgo residual seguía permaneciendo inaceptable.

En los últimos 10 años, la aparición de los nuevos hipoglucemiantes, iSGLT2, y la obligación, por parte de las Agencias reguladoras, de que se realicen estudios que demuestren la seguridad cardiovascular en pacientes tratados con fármacos antidiabéticos nuevos,

han determinado que se genere la “*serendipia* de la esperanza” para cardiólogos, nefrólogos, endocrinos, internistas y médicos en general. Como en *Los tres príncipes de Serendip*, los estudios realizados en pacientes con las tres afecciones, metabólica, cardíaca y renal han permitido descubrir unos fármacos “fascinantes” para los clínicos, cuyo beneficio hipoglucemiante ha quedado eclipsado por la evidencia de sus beneficios cardiovasculares y renales, y sobre la mortalidad, no solo cardiovascular y renal, sino también por cualquier causa. Todo ello ha supuesto un cambio de paradigma, constituyendo los iSGLT2 un estándar de tratamiento de los pacientes con alto riesgo cardiovascular y/o renal independientemente de que sean o no diabéticos.

Su efecto beneficioso se ha demostrado en la enfermedad renal crónica de cualquier causa, en especial en la Nefropatía IgA. Aún necesitamos más evidencias de su efecto en los pacientes en diálisis y trasplantados, pero los estudios observacionales y de cohortes son esperanzadores en cuanto a que disminuyen la morbilidad y mortalidad tan elevada en estos pacientes.

La evidencia sugiere que los iSGLT2 pueden tener un **papel preventivo** en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular y renal. Sobre el corazón, se ha probado que preservan la función cardíaca durante la isquemia miocárdica y disminuye la progresión a fibrilación auricular. En el riñón, análisis muy recientes de los datos de los últimos ensayos clínicos revelan que los pacien-

tes tratados con iSGLT2 tienen un menor declive del filtrado glomerular que el considerado “fisiológico” por el propio envejecimiento natural renal, lo que abre la puerta a la esperanza de que, en las próximas décadas, la diálisis sea historia pasada y los nefrólogos nos ocuparemos de otros procesos o..., simplemente, puede que ya “no hagamos falta”.

Teniendo en cuenta que los ensayos clínicos tuvieron que ser suspendidos por una cuestión ética, dada la superioridad de los iSGLT2 frente al placebo, aún queda la incógnita de que persista un riesgo residual a más largo plazo. Otras clases de nuevos fármacos antidiabéticos y antihipertensivos (otras *serendipias*), como los agonistas del receptor del péptido GLP-1 y la finerenona, han demostrado un beneficio añadido en la reducción de la progresión de la enfermedad renal y cardiovascular.

Están surgiendo numerosos estudios que exploran el beneficio de los iSGLT2 en otras condiciones clínicas como nefrolitiasis, anemia, hipomagnesemia, esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica, síndrome cardiorenal agudo, retinopatía, cáncer y enfermedades inflamatorias y autoinmunes que pueden cambiar el paradigma de su tratamiento.

Su uso en práctica clínica, actualmente muy expandido, nos irá confirmando los hallazgos de los ensayos clínicos y las ventajas muy superiores a los escasos efectos secundarios que poseen. No obstante, después

de más de veinte años, como clínico práctico, puedo dar un mensaje de esperanza a los pacientes en mi consulta: *¡por fin tenemos buenas noticias, ya hay nuevos medicamentos que hacen que la orina “sea dulce”, pero protegen la función de sus riñones, disminuyen la progresión de la enfermedad renal a diálisis y la mortalidad!*

He dicho

Muchas gracias



## BIBLIOGRAFÍA MÁS RELEVANTE

- Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24 :302-8.
- Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al; (for FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators). Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. 2022 Feb 10;43(6):474-484.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S158-S178.
- Anker, S.D.; Butler, J.; Filippatos, G.; Khan, M.S.; et al. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients with Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Results from the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* 2021, 143, 337-349

- Baigent C, Emberson J, Haynes R et al. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebocontrolled trials. *Lancet North Am Ed* 2022; 400 :1788–801.
- Baigent C, Emberson J, Haynes R, et al. 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 North Am Ed* 2022;400:1788-801.
- Bakris GL, Fonseca V, Sharma K, Wright E. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int* 2009; 75:1272-7.
- Basak, D.; Gamez, D.; Deb, S. SGLT2 Inhibitors as Potential Anticancer Agents. *Biomedicines* 2023, 11, 1867.
- Bishop JH, Elegbe R, Green R, Thomas S. Effects of phlorizin on glucose, water and sodium handling by the rat kidney. *J Physiol* 1978; 275: 467-80.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345 :861–9.
- Butler, J.; Packer, M.; Filippatos, G.; et al. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the

- spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur. Heart J.* 2022, 43,416–426.
- Cassis P, Locatelli M, Cerullo D et al. SGLT2 inhibitor dapagliflozin limits podocyte damage in proteinuric nondiabetic nephropathy. *JCI Insight* 2018; 3:e98720.
- Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos.* 2014;35(7):391–404.
- Deeks ED, Scheen AJ. Canagliflozin: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs.* 2017 Sep;77(14):1577-1592
- DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(5):319–34.
- Ellsworth BA. Aglycone exploration of C-arylglucoside inhibitors of renal sodium-dependent glucose transporter SGLT2. *Bioorg Med Chem Lett* 2008;18:4770–3.
- Fernandez Fernandez B, Sarafidis P, Soler MJ, Ortiz A. EMPA-KIDNEY, expanding the range of kidney protection by SGLT2 inhibitors. *Clin Kidney J.* 2023; 16 (8):1187-1198
- Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with

inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010 Oct; 33(10): 2217–24.

Figtree, G.A.; Rådholm, K.; Barrett, T.D.; et al. Effects of Canagliflozin on Heart Failure Outcomes Associated with Preserved and Reduced Ejection Fraction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019, 139, 2591–2593.

Fitchett, D.; Inzucchi, S.E.; Zinman, B.; et al. Mediators of the improvement in heart failure outcomes with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial. *ESC Heart Fail.* 2021, 8, 4517–4527

Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dapagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2019;394:131-8.

Gueguen C, Burke SL, Barzel B, et al. Empagliflozin modulates renal sympathetic and heart rate baroreflexes in a rabbit model of diabetes. *Diabetologia.* 2020;63(7):1424–34.

Guyton AC, Hall JE. *Urine formation and the kidneys.* In *Textbook of Medical Physiology*. 9th ed. Philadelphia, Pa.: W.B. Saunders, 1996;332-5.

Haase M, Muller C, Damman K, Murray PT, Kellum JA, Ronco C, McCullough PA. Pathogenesis of cardiorenal syndrome type 1 in acute decompensated heart failure: workgroup statements from the Ele-

- venth Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI).] *Contrib Nephrol.* 2013; 182:99–116]
- Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383 :1436–46.
- Herrington WG, Staplin N, Wanner C et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023; 388 :117–27
- Humphreys BD. Mechanism of Renal Fibrosis. *Annu Rev Physiol* 2018; 80:309-326
- Inagaki N, Kondo K, Yoshinari T, et al. Efficacy and safety of canagliflozin alone or as add-on to other oral antihyperglycemic drugs in Japanese patients with type 2 diabetes: a 52-week openlabel study. *J Diabetes Investig.* 2015;6(2):210–8
- Joshi SS, Singh T, Newby DE, Singh J. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy: mechanism of action in heart failure. *Heart* 2021;107:1032–1038
- Ju, F.; Abbott, G.W.; Li, J.; Wang, Q.; Liu, T.; Liu, Q.; Hu, Z. Canagliflozin Pretreatment Attenuates Myocardial Dysfunction and Improves Postcardiac Arrest Outcomes After Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation in Mice. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2024 Apr;38(2):279-295

- Khayyat-Kholghi M, Oparil S, Davis BR, Tereshchenko LG. Worsening Kidney Function Is the Major Mechanism of Heart Failure in Hypertension: The ALL-HAT Study. *JACC Heart Fail.* 2021 Feb;9(2):100-111.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* (2024);105 (4S):S117-S314.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022 Nov;102(5S):S1-S127.
- Korbut AI, Taskaeva IS, Bgatova NP, et al. SGLT2 inhibitor Empagliflozin and DPP4 inhibitor Linagliptin reactivate glomerular autophagy in db/db mice, a model of type 2 diabetes. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):2987
- Kraus BJ, Weir MR, Bakris GL, et al. Characterization and implications of the initial estimated glomerular filtration rate 'dip' upon sodium-glucose co-transporter-2 inhibition with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Kidney Int* 2021; 99:750–762.

- Levine MJ. Empagliflozin for type 2 diabetes mellitus: an overview of phase 3 clinical trials. *Curr Diabetes Rev.* 2016;12(4):1-19.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851- 60.
- Li J, Liu H, Takagi S et al. Renal protective effects of empagliflozin via inhibition of EMT and aberrant glycolysis in proximal tubules. *JCI Insight* 2020; 5:e129034.
- Lim JH, Kwon S, Jeon Y, Kim YH,; et al. The Efficacy and Safety of SGLT2 Inhibitor in Diabetic Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2022 Sep; 106(9): e404-e412,
- List JF, Woo V, Morales E, et al. Sodium-glucose co-transport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 650-7.
- Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: A State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science.* 2020 Jun, 5 (6) 632-644
- Luna-Marco C, Iannantuoni F, Hermo-Argibay A, Devos D, Salazar JD, Vistor VM, Rovira-Llopis S. Cardiovascular benefits of SGLT2 inhibitors and

- GLP-1 receptor agonists through effects on mitochondrial function and oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine* 2024; 213: 19-35
- Maruyama T, Takashima H, Oguma H, et al. Canagliflozin improves erythropoiesis in diabetes patients with anemia of chronic kidney disease. *Diabetes Technol Ther* 2019; 21:713–720.
- Matsushita K, van der Velde M, Astor BC et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375 :2073–81
- Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW et al. Effect of empagliflozin on erythropoietin levels, iron stores, and red blood cell morphology in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Circulation* 2020; 141 :704–7.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3627-3639.
- Mora-Fernández C, Sánchez-Niño MD, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors increase Klotho in patients with diabetic kidney disease: A clinical and experimental study. *Biomed Pharmacother*. 2022 Oct;154:113677.



- Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, Neeland IJ, Tuttle KR, Khan SS, Coresh J, Mathew RO, Baker-Smith CM, Carnethon MR, Despres JP, Ho JE, Joseph JJ, Kernan WN, Khera A, Kosiborod MN, Lekavich CL, Lewis EF, Lo KB, Ozkan B, Palaniappan LP, Patel SS, Pencina MJ, Powell-Wiley TM, Sperling LS, Virani SS, Wright JT, Rajgopal Singh R, Elkind MSV; American Heart Association. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2023 Nov 14;148(20):1606-1635.
- Neal, B.; Perkovic, V.; Mahaffey, K.W.; et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2017, 377, 644-657.
- Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group and the SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucosa co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022;400:1788-801.
- O'Neill J, Fasching A, Pihl L et al. Acute SGLT inhibition normalizes O<sub>2</sub> tension in the renal cortex but causes hypoxia in the renal medulla in anaesthetized control and diabetic rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015; 309 :F227-34.

- Onishi A, Fu Y, Patel R et al. A role for tubular Na(+)/H(+) exchanger NHE3 in the natriuretic effect of the SGLT2 inhibitor empagliflozin. *Am J Physiol Renal Physiol* 2020; 319 :F712–28.
- Packer, M.; Anker, S.D.; Butler, J.; et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2020, 383, 1413–1424.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380 :2295–306.
- Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. (for the FLOW Trial Committess and Investigators). Effects of Sema-glutide on Chronic Kidney Disease in Patients whith Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2024 May 24. [published online ahead of print June 29, 2024]. doi: 10.1056/NEJMoa2403347.
- Rådholm, K.; Figtree, G.; Perkovic, V.; et al. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus: Results from the CANVAS program. *Circulation* 2018 *Circulation.* 2018 Jul 31;138(5):458-468.
- Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005;54:3427-34.
- Ramakrishnan P, Garg N, Pabich S, Mandelbrot DA, Swanson KJ. Sodium-glucose cotransporter-2 in-

- hibitor use in kidney transplant recipients. *World J Transplant*. 2023 Sep 18;13(5):239-249.
- Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, Lerma EV, Mezue K, Molitch M, Mullens W, Ronco C, Tang WHW, McCullough PA; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Apr 16;139(16):e840-e878.
- Ray EC, Boyd-Shiwarski CR, Liu P, Novacic D, Cassiman D. SGLT2 inhibitors for treatment of refractory hypomagnesemia: A case report of 3 patients. *Kidney Med* 2020; 2:359–364.
- Roddick AJ, Wonnacott A, WebbD, et al. UK Kidney Association Clinical Practice Guideline: Sodium-Glucose Co-Transporter-2 (SGLT-2) Inhibition in Adults with Kidney Disease 2023 UPTODATE. *BMC Nephrol*. Oct 25;24(1):310.
- Santer R, Kinner M, Lassen CL, et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2873-82.
- Sarafidis PA, Stafylas PC, Kanaki AI et al. Effects of reninangiotensin system blockers on renal outcomes and all-cause mortality in patients with diabetic

- nephropathy: an updated meta-analysis. *Am J Hypertens* 2008; 21 :922–9.
- Shirakawa K, Sano M. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors correct metabolic maladaptation of proximal tubular epithelial cells in high-glucose conditions. *Int JMol Sci.* 2020;21(20):7676
- The RENAL LIFECYCLE Trial: A RCT to Assess the Effect of Dapagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients With Severe CKD. Clinical Trials.gov Identifier: NCT05374291.
- Tuttle KR. Back to the future: Glomerular Hyperfiltration and Diabetic Kidney. *Diabetes* 2017, 66(1):14-16
- Voors, A.A.; Angermann, C.E.; Teerlink, J.R.; et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: A multinational randomized trial. *Nat. Med.* 2022, 28, 568–574
- Wiviott, S.D.; Raz, I.; Bonaca, M.P.; et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2019, 380, 347–357
- Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med* 2007;261:32-43
- Xie Y, Bowe B, Gibson AK, McGill JB, Maddukuri G, Al-Aly Z. Clinical implications of estimated glomerular filtration rate dip following sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor initiation on cardiovascu-

lar and kidney outcomes. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(11):e020237.

Yao D, Wang S, Wang M, Lu W. Renoprotection of dapagliflozin in human renal proximal tubular cells via the inhibition of the high mobility group box 1-receptor for advanced glycation end products-nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2018;18(4):3625–30.

Zeni L, Norden AGW, CAcarini G, Unwin RJ. A more tubulocentric view of diabetic kidney disease. *J Nephrol* 2017; 30(6): 701-717.

Zinman, B.; Wanner, C.; Lachin, J.M.; et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015, 373: 2117–2128.



DISCURSO DE CONTESTACIÓN  
DEL  
ILMO. DR. D. JOSÉ MATÍAS TABERNERO ROMO





Excmo. Sr. Presidente  
Excmos. Sres Presidentes de Honor  
Excmos e Ilmos. Sres. y Sras. Académicos  
Excmas e Ilmas. Autoridades  
Sras. y Sres.

Quiero comenzar este discurso señalando el alto honor que se me concede al ser escogido, por parte de los miembros de esta Real Academia de Medicina de Salamanca, para representarlos en este Acto Académico y dar contestación al discurso de ingreso, como Académico de Número al Ilmo. Sr. Jesús Martín García. Jefe de la Unidad de Nefrología del Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Complejo Asistencial de Ávila, perteneciente al SACYL

Siento, además, una gran satisfacción personal al realizar esta tarea, al ser el Dr. Martín García uno de los nefrólogos que se formaron en el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de Salamanca, que tuve el honor de dirigir desde sus inicios hasta que me llegó la Jubilación.

Con el Dr. Martín García, siempre he mantenido una estrecha relación profesional y personal. Por esta

razón me resulta fácil justificar la adecuación del candidato a la plaza de Académico de número de la Real Academia de Medicina de Salamanca. La justificación de la adecuación es aún más sencilla ya que, el Dr. Martín García ha sido seleccionado, por unanimidad de la junta directiva del Ilustrísimo Colegio de Médicos de Ávila, para que presentara la candidatura a esta plaza, que es la que le corresponde a Ávila. No obstante, permítanme que haga un breve resumen de su intensa actividad profesional, tanto en el campo de la asistencia, como en el de docencia e investigación.

El Dr. Martín García es salmantino, nació en el pueblo de Buenamadre, que ya imprime carácter, en el seno de una familia de labradores sencillos pero muy acogedores. Yo he disfrutado de la hospitalidad de esta familia, que con gran esfuerzo consiguieron que sus tres hijos hicieran estudios universitarios.

Realizó los estudios Médicos en la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca. Obteniendo el grado de Licenciado en 1979.

Al terminar sus estudios de grado presentó su tesis sobre: **Trastornos Cardiovasculares en Hemodiálisis** con la Calificación de: **Sobresaliente**

A través del Sistema MIR obtuvo la plaza de formación, como ya he señalado, en el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de Salamanca, donde con-

siguió su especialización. Desde el principio destacó por ser un gran trabajador, serio, disciplinado y con inquietudes profesionales. A medida que progresó en su formación fue destacando por su capacidad analítica a la hora de estudiar los pacientes. Pronto, fue un referente para los otros residentes, de cómo había que estudiarlos y como había que presentarlos. Lo hacía de forma muy clásica, comenzando con los síntomas del paciente para, posteriormente, describir los síndromes que se podían identificar, y así llegar al diagnóstico de la enfermedad.

En esta etapa de formación ya tenía inquietudes investigadoras. Comenzó a realizar su Tesis Doctoral sobre “Estudio de las Subpoblaciones Linfocitarias en el Trasplante Renal. En su presentación obtuvo la calificación de Apto CUM LAUDE. Posteriormente le fue otorgado, por la Universidad de Salamanca, el “Premio Extraordinario de Doctorado”.

Una vez terminado el periodo de formación comenzó su ejercicio profesional, en el hospital Nuestra Señora de Alarcos Ciudad Real. Allí permaneció durante 6 años trabajando como Médico Adjunto Clínico de la sección de Nefrología del citado Hospital.

Desde Ciudad Real se trasladó a Ávila donde había obtenido, por oposición, la Plaza de jefe de la Unidad de Nefrología del Hospital Nuestra Señora de Sonsoles Complejo Asistencial de Ávila perteneciente al SACYL. Cargo que desempeña en la actualidad.

En el desempeño de su cargo ha conseguido un desarrollo extraordinario de la Nefrología. Podemos decir que ha llegado a alcanzar el grado de Excelencia. Así, se ha reconocido en Castilla y León y también, en el resto de España.

Su actividad profesional no se ha limitado a la actividad asistencial, también ha desarrollado una importante actividad docente e investigadora, que voy a compendiar a continuación.

Antes de seguir adelante, quisiera señalar que, en los Hospitales del Sistema Nacional de Salud, ya sea a nivel estatal o transferidos a las Comunidades Autónomas, en general, existe una carga asistencial muy elevada que ocupa, a los médicos que en ellos trabajan, la mayor parte de su tiempo. Con esto quiero señalar que aquellos médicos que, aparte de la asistencia, realizan otras actividades como la docente y la de Investigación tienen un gran mérito, como es el caso del Dr. Martín García. El tiempo que dedican a estas actividades lo restan del tiempo que deberían dedicar a sus familias o al tiempo de ocio que tan necesario es para recomponer el cuerpo y el espíritu. Con esto, quiero resaltar la importancia que tienen estas actividades médicas, que no son asistenciales puras, con ellas se consigue una mejor formación profesional que repercutirá, posteriormente y de forma muy positiva, en la actividad asistencial.

## Actividad Docente

El Dr. Martín García está acreditado por la agencia para la calidad del sistema Universitario de Castilla y León: ACSUCYL, para las figuras de:

- Profesor contratado doctor.
- Profesor ayudante doctor
- Profesor de universidad privada

Ejerce de:

- Profesor vinculado, de fisiología y clínica III de la escuela universitaria de enfermería de Ávila (Centro adscrito a la Universidad de Salamanca) desde 1996.
- Profesor Asociado de Medicina (Nefrología) de la Universidad de Salamanca, –hospital de Ávila– desde el 7 de febrero de 2020.
- Ha impartido 117 Conferencias.
- Asistencias a congresos y reuniones 199.
- Moderador de Mesas Redondas 16.
- Libros: Capítulos 8 .
- Revisor de traducción de libros de Nefrología al español en 8 ocasiones.

## Actividad Investigadora

- Ha participado en 62 proyectos de investigación clínica y desarrollo (En la mayoría como Investigador Principal (IP) a nivel local y provincial)

Publicaciones en revistas científicas (Incluidos abstracts publicados):

- Internacionales (incluidas en el Journal Citation Report) 73 .  
La mayoría con un factor de impacto elevado e incluidas en el Q1
- Nacionales (incluidas en el Journal Citation Report) 135

## Comunicaciones a congresos

- Internacionales 25
- Nacionales 28

## Premios

- Ha recibido seis premios a los mejores trabajos de investigación presentados en distintos congresos de Nefrología y de Hipertensión Arterial.

Este curriculum vitae que les he resumido, muestra la importante actividad profesional del candidato en sus diferentes vertientes, tanto en cantidad como en

calidad. Todo ello unido a las cualidades que le adornan como persona trabajadora, inteligente, de fácil relación humana que, además, sabe cómo crear y trabajar en equipo, le acreditan como candidato idóneo y con competencia, para la plaza de miembro de número de la Real Academia de Medicina de Salamanca.

Pasando al discurso que ha leído ante Vds. He de señalar que es un tema complejo, difícil, pero de una gran transcendencia sanitaria por lo frecuentes que son las patologías Cardiacas y Renales y su relación entre ellas.

La elección de este tema no me ha sorprendido ya que, desde el inicio de su formación en la especialidad de Nefrología, el Dr. Martín García mostró gran interés en la relación que existía entre la Enfermedad Renal Crónica y las Cardiopatías. Prueba de ello es que realizó su tesina sobre el tema: trastornos Cardiovasculares en pacientes en tratamiento con Hemodiálisis.

La relación entre la patología renal, Enfermedad Renal Crónica, y la patología cardíaca viene del siglo XIX, a partir de los trabajos de Richard Bright, como ha señalado en el discurso el Dr. Martín García. No ha sido hasta muy recientemente, en este siglo XXI, cuando se ha hecho énfasis de esta relación entre las patologías renal y cardíaca. Así, se ha concretado esta relación en el “síndrome Cardiorrenal” o “síndrome Renocardiaco”. Da lo mismo expresarlo de una manera o de otra pues es un síndrome bidireccional. La

Enfermedad Renal Crónica favorece la patología Cardíaca y, a su vez, la Insuficiencia Cardíaca deteriora la función renal.

No ha sido hasta 2023 cuando se ha acuñado el término de síndrome Cardio-renal-Metabólico (SCRM). Se ha tenido en cuenta que la nefropatía que más frecuentemente conduce a insuficiencia renal es la nefropatía diabética. La Diabetes Mellitus se acompaña, muy frecuentemente de obesidad, hipertensión arterial e hiperlipemia. Esto constituye un síndrome metabólico y por ello, se ha añadido, a los casos que reúnan estas características, la denominación de síndrome Cardio-renal-Metabólico.

El Dr. Martín García ha expuesto las características clínicas de las cuatro etapas progresivas de la evolución de este síndrome.

La importancia de este síndrome lo comprendemos cuando observamos la epidemiología de la Enfermedad Renal Crónica. Aproximadamente 850 millones de pacientes en el mundo presentan Enfermedad Renal Crónica. En España el 15% de la población adulta está afectada por este tipo de patología y su incidencia en los últimos diez años ha seguido un camino ascendente. Si esta patología renal afecta, a su vez, al corazón podemos, con un pequeño cálculo, comprender la magnitud del problema.



A pesar de la gravedad del problema, hay una puerta a la esperanza y esta se basa en la terapéutica que se está siguiendo para el tratamiento de estos pacientes.

La terapéutica de las patologías que conforman el síndrome Cardiorrenal se inició con las armas de las que se disponía en ese momento. Se comenzó administrando los inhibidores del sistema Renina Angiotensina. En los estudios que se llevaron a cabo para probar su eficacia, en uno de los más relevantes participó el Dr. Martín García como investigador principal. En él, se demostró que, en pacientes con Hipertensión, Enfermedad Renal Crónica y Diabetes Mellitus tipo 2 con proteinuria, la principal protección renal era el bloqueo del sistema renina-angiotensina. Desde entonces, los fármacos que bloquean este sistema, se consideran el “primer pilar” en el tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica.

El siguiente paso ha sido descubrir y desarrollar los Inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo2 (SGLT2). El Dr. Martín García nos ha relatado como la industria Farmacéutica, en comunión con los científicos, médicos, biólogos y farmacéuticos, han desarrollado, de forma canónica, estos nuevos fármacos, los inhibidores del SGLT2, que están revolucionando el tratamiento de las patologías señaladas en el síndrome Cardiorrenal o Renocardiaco.

El desarrollo de un nuevo medicamento no es tarea fácil. La mayoría de las compañías farmacéuticas pueden tardar entre 12 y 15 años, desde que empiezan a investigar un principio activo hasta que está disponible para los pacientes.

Es un proceso muy extenso que requiere de una alta inversión económica por parte de las compañías farmacéuticas. Principalmente, el proceso se puede resumir en 5 pasos:

### **1. Descubrimiento y desarrollo**

En esta primera etapa se identifican las dianas terapéuticas que marcan el desarrollo de la investigación. Las dianas son sustancias químicas, en la mayoría de los casos proteínas, que están asociadas a una enfermedad. En este caso es el receptor de los SGLT2.

Después de este análisis, se realizan diversas pruebas para ver qué compuestos tienen el efecto deseado en la diana seleccionada. Una vez analizados, se identifican los compuestos potenciales, es decir, aquellos que se cree que tienen posibilidades de ser desarrollados, como futuros medicamentos eficaces. Los compuestos aquí seleccionados fueron las gliflozinas.

## 2. Investigación pre-clínica

Antes de hacer pruebas en humanos, los investigadores deben asegurar que el compuesto es seguro para el consumo de las personas. Para ello se realizan estudios en el laboratorio como:

- In vitro: son estudios que se realizan en células o tejidos
- In vivo: son ensayos que se realizan en el cuerpo de organismos vivos.
- Estudio de farmacología y toxicidad es la capacidad de alguna sustancia de producir efectos perjudiciales sobre un ser vivo.

La investigación pre-clínica debe aportar información detallada sobre las posibles dosis que se pueden administrar y los niveles de toxicidad.

## 3. Investigación clínica

La investigación clínica se refiere a los estudios o ensayos que se realizan en seres humanos para testar cómo el candidato a medicamento interactúa en el cuerpo humano. Antes de iniciar esta fase los investigadores deben hacer entrega a los agentes reguladores de toda la toda la investigación realizada en las fases anteriores (FDA para EEUU, EMA para Europa y AEMPS para España), donde se exponen

los resultados de la investigación pre-clínica y el protocolo del ensayo clínico en humanos que se desea llevar a cabo.

Los ensayos clínicos se realizan por fases que van de pequeña a gran escala:

- **Fase 1:** El compuesto experimental se administra a un pequeño grupo de pacientes y voluntarios sanos para evaluar la seguridad del tratamiento, determinar las dosis necesarias e identificar los efectos secundarios.
- **Fase 2:** En esta fase, el tratamiento experimental se administra a un mayor grupo de personas para medir su eficacia y evaluar más en profundidad su seguridad.
- **Fase 3:** El medicamento es administrado a grupos grandes de pacientes para confirmar la eficacia y seguridad del compuesto.
- **Fase 4:** Son ensayos clínicos que se realizan después de que un medicamento haya sido aprobado por los respectivos agentes reguladores. El objetivo de estos ensayos suele ser proporcionar información adicional sobre el tratamiento, los riesgos, beneficios, entre otros.

#### **4. Registro y autorización de las autoridades**

Una vez que los investigadores disponen de los resultados y análisis de los ensayos clínicos, proceden a enviar la Solicitud de Nuevo Medicamento a las autoridades regulatorias correspondientes.

Si las autoridades ven probadas la seguridad, eficacia y calidad del nuevo tratamiento, se otorga autorización para comercializarlo.

#### **5. Lanzamiento y monitorización de seguridad**

Una vez comercializado el producto, se pueden realizar nuevos ensayos clínicos, como los fase 4, para determinar su efectividad para otras indicaciones, reformular el medicamento para mejorarlo o seguir recolectando información sobre efectos adversos.

En su discurso el Dr. Martín García se ha centrado, fundamentalmente, en exponer como se han desarrollado la Investigación Clínica de los nuevos medicamentos en fase 3.

Siguiendo los consejos de la agencia reguladora, en este caso la FDA americana, todos los estudios han contado con un elevadísimo número de pacientes estudiados. En ellos, los iSGTL2 se testaron en dos

grupos de pacientes. En uno de ellos se administraba la gliflozina a estudiar y en el otro grupo se les administró placebo. Los resultados que se iban obteniendo eran tan favorables en el grupo de pacientes que recibían iSGLT2, que la mayoría de los estudios se detuvieron, de forma anticipada, ante esta evidencia.

Al estudiar el efecto de los iSGLT2 sobre la patología cardíaca se observó, sin que este fuera el objetivo del estudio, que los pacientes que presentaban patología renal, en forma de Enfermedad Renal Crónica, también experimentaban, en ella, notable mejoría. Este descubrimiento, por casualidad, es lo que se considera como una “Serendipia”.

A partir de este descubrimiento se realizaron una serie de estudios, esta vez sí, para valorar el efecto específico que iSGLT2 tienen sobre la patología renal. Los resultados han sido muy concluyentes sobre los beneficios que, las diferentes gliflozinas, tienen sobre diversos tipos de patología renal, tanto diabética como no diabética.

Los trabajos que se han realizado para valorar la seguridad de los tratamientos con las distintas gliflozinas han sido muy exhaustivos. Se han estudiado más de 90.000 pacientes, en los que se ha mostrado un altísimo nivel de seguridad.

Estos resultados han motivado que las diferentes Guías Clínicas, tanto americanas como europeas, in-

corporaran rápidamente, en ellas la recomendación del uso de los Inhibidores del Cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 como primera línea de tratamiento en diversas patologías renales.

Si antes se ha señalado que el tratamiento del Síndrome Cardiorrenal, con inhibidores del Sistema Renina Angiotensina, representaba el primer pilar de su tratamiento, la adicción de los iSGLT2 habría que considerarlo como el segundo pilar de su tratamiento.

El Dr. Martín García nos ha expuesto como otros modernos medicamentos como los agonistas del receptor de los péptidos similares al glucagón tipo 1 (arGLP1), que se estudiaron dirigidos a cierto tipo de patologías, tenían un efecto beneficioso sobre la Enfermedad Renal Crónica.

Pone el ejemplo de la semaglutida y la finerenona.

La semaglutida es un fármaco inicialmente pensado y desarrollado para el tratamiento de la diabetes tipo2 y, también para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad. Ambas patologías suelen estar muy asociadas. Al estudiar su efecto sobre estas patologías observaron, a su vez, un efecto protector del deterioro de la función renal. Este efecto protector de la función renal, en el caso de la obesidad, puede llevarse a cabo directamente sobre el riñón o indirectamente a través del efecto primario de reducir la obesidad. Se sabe que la obesidad pone en marcha una serie de mecanismos

que pueden favorecer el desarrollo de la Enfermedad Renal Crónica, como son: la hiperfiltración glomerular, el incremento de la inflamación, el estrés oxidativo, el aumento de la reabsorción tubular de sodio y la activación del sistema Renina Angiotensina Aldosterona. Por tanto, al reducirse la obesidad también se atenuarían estos mecanismos patogenéticos.

La finerenona es un nuevo medicamento que bloquea de forma específica el receptor de los mineralocorticoides y evita, de esta forma, que los mineralocorticoides activen su receptor y, por tanto, no se producen los mediadores proinflamatorios y así, se evita su efecto deletéreo sobre el Riñón y el Corazón.

El Dr. Martín García ha señalado que estos cuatro grupos de medicamentos: los bloqueadores del sistema renina-angiotensina, los Inhibidores del Cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (iSGLT2), los agonistas del receptor de los péptidos similares al glucagón tipo 1 (arGLP1) y la Finerenona constituyen los cuatro pilares del tratamiento del Síndrome Cardiorrenal. Además, ha mostrado, muy gráficamente, como con la adición de varios de estos medicamentos, en el tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica, tiene un efecto sumatorio. Estos resultados han abierto una gran puerta a la esperanza para que en todos aquellos pacientes que padecen esta enfermedad se pueda retrasar o incluso evitar, su entrada en un programa de hemodiálisis.



Ya, finalizando esta contestación al discurso del Dr. Martín García, quisiera hacer un pequeño comentario sobre la “serendipia”. Este es un tema muy relacionado con Ávila. El malogrado Dr. D. Antonio López Bravo, anterior académico por esa provincia, leyó su discurso de recepción en esta Real Academia de Medicina de Salamanca que versaba sobre la “Serendipia”. Hoy el nuevo recipiendario de esa plaza nos vuelve hablar de ella.

Con anterioridad a la aparición de este vocablo, se hablaba de casualidades para referirnos aquello que, cuando sucedía, no era lo lógico o lo esperado.

El tema de las casualidades se ha tratado desde la antigüedad. Ya aparece en la Biblia (Proverbios). También han opinado otros muchos, entre ellos Einstein (decía que Dios no juega a los dados con el universo) o el papa Francisco (señalaba que Dios trabaja con los eventos no programables; también decía que hay que estar atentos a las cosas inesperadas). Todos ellos opinaban que detrás de las casualidades estaba la mano de Dios, que lo tiene todo previsto. Sin embargo, otra Abulense, Santa Teresa de Jesús decía que “Dios no tiene manos”, que somos nosotros las manos de Dios, que con nuestra formación, trabajo, observación y tesón somos capaces de hacer, algunas veces, cosas prodigiosas.

Antes de terminar quisiera hacer una cariñosa referencia a la familia del Dr. Jesús Martín García que nos

acompaña en este acto. Son una familia de sanitarios. Maite su esposa es, como ya se ha señalado, enfermera, y sus dos hijos, Alba y Jesús, son médicos. Ella es cardióloga y él nefrólogo que, siguiendo la senda emprendida por su padre, se ha formado en el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de Salamanca

Al comenzar mi intervención les decía que valorar la adecuación del candidato para acceder a esta institución era fácil, ya que venía muy seleccionado. Después de valorar sus méritos y escuchar su discurso, me ratifico totalmente en su adecuación para ser miembro de número de esta institución.

Hoy es un gran día para la Real Academia de Medicina de Salamanca al acoger en ella, con gran satisfacción, al nuevo académico, el Dr. D. Jesús Martín García, con el convencimiento de que, dado su alto nivel profesional y científico, reforzará los valores de esta institución. En nombre de los miembros de la Real Academia de Medicina de Salamanca, cuya representación ostento en estos momentos, y en el mío propio, le deseo una larga y exitosa vida académica.

Muchas gracias



