

Inhibidores de SGLT2: protegen al riñón y al corazón... y también tratan la diabetes tipo 2

María Dolores Sánchez-Niño^{1,2}

¹Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

²Laboratorio de Nefrología e Hipertensión, IIS-Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Los inhibidores de SGLT2 son fármacos fundamentalmente nefroprotectores y cardioprotectores que, además, mejoran el control glucémico en los pacientes con diabetes tipo 2. La implementación de su uso en la enfermedad renal crónica y la insuficiencia cardiaca, aun en ausencia de diabetes, ofrece la posibilidad de cambiar la historia natural de estas enfermedades. Su prescripción en pacientes diabéticos mejora el pronóstico renal y cardiovascular, independientemente del impacto sobre la hiperglucemia.

La enfermedad renal crónica como problema de salud actual y proyecciones futuras

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la persistencia durante más de 3 meses (crónica) de evidencia de daño renal o de pérdida de función renal que tiene implicaciones para la salud (Perez-Gomez et al., 2018) as assessed by the estimated glomerular filtration rate (eGFR). Las dos principales implicaciones para la salud son la progresión de la ERC hasta necesitar tratamiento sustitutivo de la función renal mediante diálisis o trasplante y la muerte prematura, fundamentalmente por causa cardiovascular (Ortiz et al., 2014), aunque también es el mayor factor de riesgo para muerte por coronavirus (COVID-19) (Ortiz et al., 2021). La carga de enfermedad de la ERC es alta en el presente, pero sobre todo preocupan las previsiones para el futuro (Ortiz et al., 2022). En el mundo hay 850 millones de

personas con ERC (Jager et al., 2019). El estudio Global Burden of Disease (GBD) estima que la ERC se convertirá en la quinta causa global de muerte hacia el año 2040 (Foreman et al., 2018). Usando datos del GBD, se estimó también que la ERC se convertirá en la segunda causa de muerte en España antes de fin de siglo (Ortiz et al., 2018) chronic kidney disease was the 8th cause of death in Spain in 2016. Among the top ten causes of death, chronic kidney disease was the fastest growing from 2006 to 2016, after Alzheimer disease. At the current pace of growth, chronic kidney disease is set to become the second cause of death in Spain, after Alzheimer disease, by 2100. Additionally, among major causes of death, chronic kidney disease also ranked second only to Alzheimer as the fastest growing cause of Years Lived with Disability (YLDs). Como España es uno de los países con mayor esperanza de vida, las previsiones españolas pueden tener relevancia para otros países. El número

La ERC se convertirá en la quinta causa global de muerte hacia el año 2040.

de pacientes en tratamiento sustitutivo de la función renal ha crecido en España un 22% en los últimos 6 años (Ortiz et al., 2022). A este ritmo, entre 200.000 y 1 millón de personas necesitarán tratamiento sustitutivo de la función renal antes de fin de siglo. Para entonces se estima que la población española oscilará entre los 22 y los 30 millones de personas. El coste total del cuidado de la ERC en Europa supera al del cáncer y la supervivencia de los pacientes en diálisis es inferior a la de muchos cánceres. Estas cifras dan idea de la carga económica, social y de salud de la ERC y han promovido un auge de los ensayos clínicos destinados a prevenir la progresión de la ERC o, al menos, a limitar su impacto sobre la mortalidad prematura. Así, la década que va de 2020 a 2030 ha sido denominada la década del riñón (Ortiz et al., 2022).

La principal causa de ERC es la nefropatía diabética, que es responsable de una de cada tres muertes por ERC en el mundo y de uno de cada cuatro pacientes que comienzan diálisis en España (Ortiz et al., 2022). Quizá la pregunta pertinente es cómo es posible que más de 80 años después de descubrir el primer tratamiento para la diabetes y más de 30 años después de disponer de tratamiento nefroprotector para la nefropatía diabética (bloqueantes del sistema renina-angiotensina, SRA), el impacto en salud de la nefropatía diabética sea tan grande. Una hipótesis es que los tratamientos tradicionales para la diabetes carecían de un impacto positivo sobre la lesión de los principales órganos diana de la diabetes, entre los que se incluyen el riñón y el corazón.

Patogenia de la enfermedad renal crónica

Los principales criterios diagnósticos de ERC son la disminución de la función renal, medida como filtrado glomerular (FG, se considera ERC cuando el FG baja de 60 ml/min/1.73m²) o la presencia de albuminuria patológica (cociente albúmina:creatinina en orina <30 mg/g) (Perez-Gomez et al., 2018) as assessed by the estimated glomerular

filtration rate (eGFR). Estos dinteles marcan un aumento del riesgo de eventualmente necesitar diálisis o de muerte cardiovascular prematura y ya nos orientan hacia algunos aspectos clave de la patogenia de la ERC en general y de la nefropatía diabética en particular. La albuminuria patológica implica que hay lesión o pérdida de las células responsables de evitar que la albúmina se filtre por el glomérulo, es decir de los podocitos. La lesión podocitaria puede depender de factores específicos de cada causa de ERC. Por ejemplo, en la diabetes la hiperglucemia daña directamente al podocito (Sanchez-Niño et al., 2012). Sin embargo, hay también mecanismos inespecíficos de lesión podocitaria compartidos por todas las causas de ERC. La pérdida de glomérulos causa un aumento compensador del FG de los glomérulos restantes. Esto es, todo paciente con ERC, independientemente de la causa, tiene hiperfiltración de las nefronas individuales que le quedan. Como el FG depende de la presión hidrostática dentro del capilar glomerular, la existencia de hiperfiltración implica que los podocitos están sometidos a un aumento de la presión hidrostática que les empuja a despegarse de la membrana basal y ser eliminados en la orina. La disminución de la hiperfiltración es un mecanismo de nefroprotección común a múltiples fármacos, incluyendo los bloqueantes del sistema renina-angiotensina (SRA), el tolvaptán y los antagonistas de receptores mineralocorticoides. Otra célula clave en la progresión de la ERC es la célula tubular proximal. Tanto la albuminuria como agentes específicos de la causa de ERC (por ejemplo, la hiperglucemia) pueden dañar a la célula tubular renal, causando su muerte o la pérdida de funciones clave como la producción de la proteína antienviejamiento Klotho (Fernandez-Fernandez et al., 2018). La hiperfiltración supone una carga adicional para la célula tubular proximal. Si un glomérulo filtra más moléculas, su túbulo proximal tiene que reabsorber más moléculas, y para reabsorber esas moléculas necesita gastar energía, necesita por lo tanto oxígeno que puede no llegar adecuadamente si los vasos renales están dañados. Así, por ejemplo, los transportadores SGLT1 y, sobre todo, SGLT2 de la célula tubular proximal recuperan de

En España
están
comercia-
lizadas
canagliflozina,
dapagliflozina y
empagliflozina.

Las indicaciones actuales de los inhibidores de SGLT2 son el tratamiento de la diabetes tipo 2, y de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y de la ERC independientemente de la presencia de diabetes.

la luz tubular toda la glucosa que filtra el glomérulo. Por cada molécula de glucosa que se reabsorbe, se reabsorbe también una molécula de sodio y se gasta energía en mantener el gradiente transcelular de sodio. La reabsorción de sodio favorece el aumento de la tensión arterial y la insuficiencia cardíaca, y limita el aporte de sodio al túbulo distal, lo cual favorece la hiperfiltración. En condiciones de diabetes, la célula tubular proximal reabsorbe todavía más glucosa porque la hiperglucemia causa una mayor filtración de glucosa por el glomérulo, agravando el problema y produciendo glucotoxicidad en el túbulo proximal. Pero todas las personas sanas filtran glucosa por el glomérulo que debe ser recuperada por el túbulo proximal.

Inhibidores de SGLT2

Los inhibidores de SGLT2 o gliflozinas inhiben el transporte de sodio y de glucosa desde la luz del túbulo proximal al interior de la célula tubular (Fernandez-Fernandez et al., 2020). Algunos inhiben también el transportador SGLT1 que se expresa fundamentalmente en los enterocitos y en menor medida en el túbulo proximal.

En España están comercializadas canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Las gliflozinas producen glucosuria, o sea pérdida urinaria de glucosa y calorías, por lo que mejoran el control de la glucemia en la diabetes tipo 2 y facilitan la pérdida de peso. Debido a este mecanismo de acción, su impacto sobre el control de la glucemia en pacientes con disminución del filtrado glomerular (<45 ml/min/1.73 m²) es limitado, por lo que tradicionalmente estaban contraindicadas en estos pacientes (Martínez-Castelao et al., 2017). Sin embargo, al inhibir SGLT2 también disminuyen la entrada de glucosa en el túbulo proximal (Sarafidis et al., 2021). En diabéticos, esto protege a las células tubulares proximales de la glucotoxicidad, además de tener el impacto positivo sobre nefroprotección compartido con los no diabéticos. Así, en toda persona con ERC los inhibidores de SGLT2 se

comportan como si fueran “betabloqueantes del riñón”: disminuyen el gasto de energía del túbulo proximal empleado en reabsorber sodio y glucosa, disminuyen la reabsorción de sodio, con lo que mejoran el control de la tensión arterial y protegen de la insuficiencia cardíaca, disminuyen la hiperfiltración glomerular, ya que la mayor llegada de sodio al túbulo distal actúa en la mácula densa promoviendo vasoconstricción de la arteriola aferente, disminuyendo el FG, la albuminuria y el flujo sanguíneo renal. Como los riñones reciben 1 de cada 5 litros del gasto cardíaco, la disminución del flujo sanguíneo renal disminuye el trabajo del corazón, tratando la insuficiencia cardíaca. Hay que enfatizar que la disminución de la hiperfiltración glomerular, del consumo de energía tubular proximal y de la reabsorción de sodio tiene lugar en todas las nefronas restantes por lo que su efecto nefroprotector es independiente del FG y de la presencia de diabetes y se mantiene hasta el comienzo del tratamiento sustitutivo de la función renal.

Indicaciones de los inhibidores de SGLT2

Las indicaciones actuales de los inhibidores de SGLT2 son el tratamiento de la diabetes tipo 2, y de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y de la ERC independientemente de la presencia de diabetes. No todos los inhibidores de SGLT2 disponibles en España tienen en estos momentos las tres indicaciones, pero es previsible que todos las consigan en un futuro cercano, y que la indicación se expanda a la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (Anker et al., 2021) but their effects in patients with heart failure and a preserved ejection fraction are uncertain. METHODS In this double-blind trial, we randomly assigned 5988 patients with class II-IV heart failure and an ejection fraction of more than 40% to receive empagliflozin (10 mg once daily. La primera evidencia de nefroprotección y cardioprotección por los inhibidores de SGLT2 se obtuvo de los ensayos clínicos de seguridad cardiovascular en pacientes diabéticos de alto riesgo (Zinman et al., 2015; Wanner et al., 2016).

Han confirmado la nefroprotección (reducción del riesgo de eventos renales mayores de 30% a 40 %) y la cardioprotección (reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores de 21% a 25%) cuando se prescriben a pacientes con ERC o insuficiencia cardíaca que ya están tratados con bloqueo SRA.

Posteriormente, ensayos clínicos en pacientes con ERC con o sin diabetes y con insuficiencia cardíaca con y sin diabetes han confirmado la nefroprotección (reducción del riesgo de eventos renales mayores de 30% a 40 %) (Heerspink et al., 2020; Perkovic et al., 2019; Fernandez-Fernandez et al., 2019) with or without type 2 diabetes, is not known. METHODS We randomly assigned 4304 participants with an estimated glomerular filtration rate (GFR y la cardioprotección (reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores de 21% a 25%) (McMurray et al., 2019; Packer et al., 2020; Anker et al., 2021) cuando se prescriben a pacientes con ERC o insuficiencia cardíaca que ya están tratados con bloqueo SRA.

Conclusiones

Los resultados obtenidos con inhibidoras de SGLT2 son un gran avance que puede modificar la historia natural de la ERC y de la insuficiencia cardíaca si se implementa la prescripción de inhibidores de SGLT2 de forma generalizada a pacientes diabéticos tipo 2 o a pacientes con insuficiencia cardíaca o con ERC independientemente de la presencia de diabetes.

Agradecimientos: Instituto de Salud Carlos III Fondos FEDER PI18/01366, Ministerio de Ciencia e Innovación (MCIN) RyC2018-024461-I

Referencias

1. Anker, S.D., J. Butler, G. Filippatos, J.P. Ferreira, E. Bocchi, M. Böhm, H.-P. Brunner-La Rocca, D.-J. Choi, V. Chopra, E. Chuquiure-Valenzuela, N. Giannetti, J.E. Gomez-Mesa, S. Janssens, J.L. Januzzi, J.R. Gonzalez-Juanatey, B. Merkely, S.J. Nicholls, S. V. Perrone, I.L. Piña, P. Ponikowski, M. Senni, D. Sim, J. Spinar, I. Squire, S. Taddei, H. Tsutsui, S. Verma, D. Vinereanu, J. Zhang, P. Carson, C.S.P. Lam, N. Marx, C. Zeller, N. Sattar, W. Jamal, S. Schnaidt, J.M. Schnee, M. Brueckmann, S.J. Pocock, F. Zannad, and M. Packer. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385: 1451–1461.
2. Ortia A., Asociación Información Enfermedades Renales Genéticas (AIRG-E), European Kidney Patients' Federation (EKPF), Federación Nacional de Asociaciones para la Lucha Contra las Enfermedades del Riñón (ALCER), Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo (FRIAT), Re, O.N. de T. (ONT). RICORS2040: the need for collaborative research in chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2022. In press doi.org/10.1093/ckj/sfab170
3. Fernandez-Fernandez, B., R. Fernandez-Prado, J.L. Górriz, A. Martinez-Castelao, J.F. Navarro-González, E. Porrini, M.J. Soler, and A. Ortiz. Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation and Study of Diabetic Nephropathy with Atrasentan: What was learned about the treatment of diabetic kidney disease with canagliflozin and atrasentan? *Clin. Kidney J.* 2019; 12: 313–321.
4. Fernandez-Fernandez, B., M.C. Izquierdo, L. Valiño-Rivas, D. Nastou, A.B. Sanz, A. Ortiz, and M.D. Sanchez-Niño. Albumin downregulates Klotho in tubular cells. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018; 33: 1712-1722
5. Fernandez-Fernandez, B., P. Sarafidis, M. Kanbay, J.F. Navarro-González, M.J. Soler, J.L. Górriz, and A. Ortiz. SGLT2 inhibitors for non-diabetic kidney disease: drugs to treat CKD that also improve glycaemia. *Clin. Kidney J.* 2020; 13: 728–733.
6. Foreman, K.J., N. Marquez, A. Dolgert, K. Fukutaki, N. Fullman, M. McGaughey, M.A. Pletcher, A.E. Smith, K. Tang, C.-W. Yuan, J.C. Brown, J. Friedman, J. He, K.R. Heuton, M. Holmberg, D.J. Patel, P. Reidy, A. Carter, K. Cercy, A. Chapin, D. Douwes-Schultz, T.

- Frank, F. Goettsch, P.Y. Liu, V. Nandakumar, M.B. Reitsma, V. Reuter, N. Sadat, R.J.D. Sorensen, V. Srinivasan, R.L. Updike, H. York, A.D. Lopez, R. Lozano, S.S. Lim, A.H. Mokdad, S.E. Vollset, and C.J.L. Murray. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet (London, England)*. 2018; 392: 2052–2090.
7. Heerspink, H.J.L., B. V. Stefánsson, R. Correa-Rotter, G.M. Chertow, T. Greene, F.-F. Hou, J.F.E. Mann, J.J.V. McMurray, M. Lindberg, P. Rossing, C.D. Sjöström, R.D. Toto, A.-M. Langkilde, and D.C. Wheeler. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383: 1436–1446.
 8. Jager, K.J., C. Kovesdy, R. Langham, M. Rosenberg, V. Jha, and C. Zoccali. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int.* 2019; 96: 1048–1050.
 9. Martínez-Castelao, A., J.L. Górriz, A. Ortiz, and J.F. Navarro-González. ERBP guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3B or higher. Metformin for all? *Nefrología*. 2017; 37: 567–571.
 10. McMurray, J.J.V., S.D. Solomon, S.E. Inzucchi, L. Køber, M.N. Kosiborod, F.A. Martinez, P. Ponikowski, M.S. Sabatine, I.S. Anand, J. Bělohávek, M. Böhm, C.-E. Chiang, V.K. Chopra, R.A. de Boer, A.S. Desai, M. Diez, J. Drozd, A. Dukát, J. Ge, J.G. Howlett, T. Katova, M. Kitakaze, C.E.A. Ljungman, B. Merkely, J.C. Nicolau, E. O'Meara, M.C. Petrie, P.N. Vinh, M. Schou, S. Tereshchenko, S. Verma, C. Held, D.L. DeMets, K.F. Docherty, P.S. Jhund, O. Bengtsson, M. Sjöstrand, and A.-M. Langkilde. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381: 1995–2008.
 11. Ortiz, A., A. Covic, D. Fliser, D. Fouque, D. Goldsmith, M. Kanbay, F. Mallamaci, Z.A. Massy, P. Rossignol, R. Vanholder, A. Wiecek, C. Zoccali, G.M. London, and Board of the EURECA-m Working Group of ERA-EDTA. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. *Lancet (London, England)*. 2014; 383: 1831–43.
 12. Ortiz, A., M. Cozzolino, R. Duivenvoorden, D. Fliser, D. Fouque, C.F.M. Franssen, D. Goumenos, M.H. Hemmeler, L.B. Hilbrands, K.J. Jager, Z.A. Massy, M. Noordzij, A.R. Rosenkranz, I. Rychlik, M.J. Soler, K. Stevens, R. Torra, S. Tuglular, P. Vart, C. Wanner, and R.T. Gansevoort. Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021; 36: 87–94.
 13. Ortiz, A., M.D. Sanchez-Niño, M. Crespo-Barrio, P. De-Sequera-Ortiz, E. Fernández-Giráldez, R. García-Maset, M. Macía-Heras, M. Pérez-Fontán, M. Rodríguez-Portillo, M. Salgueira-Lazo, E. Sánchez-Álvarez, R. Santamaría-Olmo, F. Simal-Blanco, and M.D. Pino-Pino. The Spanish Society of Nephrology (SENEFRO) commentary to the Spain GBD 2016 report: Keeping chronic kidney disease out of sight of health authorities will only magnify the problem. *Nefrología*. 2018; 39: 29-34
 14. Packer, M., S.D. Anker, J. Butler, G. Filippatos, S.J. Pocock, P. Carson, J. Januzzi, S. Verma, H. Tsutsui, M. Brueckmann, W. Jamal, K. Kimura, J. Schnee, C. Zeller, D. Cotton, E. Bocchi, M. Böhm, D.-J. Choi, V. Chopra, E. Chuquiure, N. Giannetti, S. Janssens, J. Zhang, J.R. Gonzalez Juanatey, S. Kaul, H.-P. Brunner-La Rocca, B. Merkely, S.J. Nicholls, S. Perrone, I. Pina, P. Ponikowski, N. Sattar, M. Senni, M.-F. Seronde, J. Spinar, I. Squire, S. Taddei, C. Wanner, and F. Zannad. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383: 1413–1424.
 15. Perez-Gomez, M.V., L.A. Bartsch, E. Castillo-Rodriguez, R. Fernandez-Prado, B. Fernandez-Fernandez, C. Martin-Cleary, C. Gracia-Iguacel, and A. Ortiz. Clarifying the concept of chronic kidney disease for non-nephrologists. *Clin. Kidney J.* 2018; 12: 258–261.
 16. Perkovic, V., M.J. Jardine, B. Neal, S. Bompoint, H.J.L. Heerspink, D.M. Charytan, R. Edwards, R. Agarwal, G. Bakris, S. Bull, C.P. Cannon, G. Capuano, P.-L. Chu, D. de Zeeuw, T. Greene, A. Levin, C. Pollock, D.C. Wheeler, Y. Yavin, H. Zhang, B. Zinman, G. Meininger, B.M. Brenner, and K.W. Mahaffey. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380: 2295–2306.
 17. Sanchez-Niño, M.D., A.B. Sanz, E. Sanchez-Lopez, M. Ruiz-Ortega, A. Benito-Martin, M.A. Saleem, P.W. Mathieson, S. Mezzano, J. Egido, and A. Ortiz. HSP27/HSPB1 as an adaptive podocyte antiapoptotic protein activated by high glucose and angiotensin II. *Lab. Investig.* 2012; 92(138): 32–45.
 18. Sarafidis, P., A. Ortiz, C.J. Ferro, J.M. Halimi, R. Kreutz, F. Mallamaci, G. Mancica, and C. Wanner. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for patients with diabetic and nondiabetic chronic kidney disease: a new era has already begun. *J. Hypertens.* 2021; 39: 1090–1097.
 19. Wanner, C., S.E. Inzucchi, J.M. Lachin, D. Fitchett, M. von Eynatten, M. Mattheus, O.E. Johansen, H.J. Woerle, U.C. Broedl, B. Zinman, and EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 323–34.
 20. Zinman, B., C. Wanner, J.M. Lachin, D. Fitchett, E. Bluhmki, S. Hantel, M. Mattheus, T. Devins, O.E. Johansen, H.J. Woerle, U.C. Broedl, S.E. Inzucchi, and EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 2117–28.