

Los inhibidores de SGLT2 para la prevención y el tratamiento de la enfermedad renal crónica.

María Dolores Sánchez Niño^{1,2}, Beatriz Fernandez-Fernandez^{2,3}, Alberto Ortiz^{2,3}

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

² Laboratorio de Nefrología e Hipertensión, FIIS-Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid.

³ Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

Enfermedad renal crónica: un grave problema de salud presente y futuro

La enfermedad renal crónica (ERC) es una de las causas globales de muerte de más rápido crecimiento (1,2). Se estima que en 2040 la ERC será la quinta causa de muerte en el mundo y antes de fin de siglo la segunda en países con larga esperanza de vida como España (1-3). La ERC puede evolucionar hacia una etapa terminal que requiere sustitución de la función renal mediante diálisis o trasplante. En España hay alrededor de 60.000 personas en tratamiento sustitutivo de la función renal y este es el aspecto de la enfermedad renal que tiene más repercusión mediática. Sin embargo, el problema más grave de la ERC es un envejecimiento biológico acelerado, de causa multifactorial (incluida la pérdida de la proteína anti-envejecimiento Klotho), que aumenta el riesgo de muerte prematura por múltiples causas (4,5). De hecho, la mayor parte de los 6 millones de españoles con ERC fallecerán prematuramente antes de necesitar tratamiento sustitutivo de la función renal. Este grave problema escapa al radar de las autoridades sanitarias. Tradicionalmente, la literatura ha enfatizado el aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular en la ERC. Sin embargo, la ERC aumenta el riesgo de muerte por múltiples causas que incluyen el cáncer y las infecciones: la ERC fue el factor de riesgo para COVID19 grave más prevalente y, además, el que más aumentó el riesgo de muerte por COVID19 (4,6,7). Por lo tanto, es necesario plantear un abordaje diferente a la ERC que necesariamente pasar por la prevención y el tratamiento precoz. Sin embargo, el tratamiento precoz de las enfermedades crónicas es difícil de abordar en ensayos clínicos, dado el largo seguimiento necesario lo cual les hace inviables desde el punto de vista económico. Afortunadamente, los inhibidores del co-transportador sodio/glucosa-2 (SGLT2i) han acumulado experiencia procedente de múltiples ensayos de varios fármacos en diversos contextos clínicos que apunta a un papel clave en la prevención primaria y en el tratamiento precoz de la ERC (8-10).

EMPA-KIDNEY

En enero de 2023, el New England Journal of Medicine publicó EMPA-KIDNEY, un ensayo que incluyó personas con ERC de cualquier causa, excepto la poliquistosis renal, y con un amplio rango de cifras de filtrado glomerular (FG) y de albuminuria: participantes con FG bajo (20-<45 ml/min/1.73m²) con cualquier nivel de albuminuria, incluyendo albuminuria fisiológica (<30 mg/g) y también con FG más conservado (45-<90 ml/min/1.73m²) con albuminuria alta (≥200 mg/g) (11). Los participantes fueron aleatorizados a empagliflozina 10 mg/día o placebo. El desenlace primario fue un compuesto de progresión de la ERC (diálisis, trasplante, FG <10 ml/min/1.73m², disminución de FG ≥40% desde el basal o muerte de causa renal) o muerte cardiovascular.

Se aleatorizaron 6609 pacientes seguidos durante una mediana de 2.0 años. El ensayo se detuvo prematuramente por eficacia, lo cual limitó el poder estadístico para objetivar diferencias en los subgrupos de progresión de ERC más lenta. La empagliflozina redujo un 28% (Hazard ratio 0,62; intervalo de confianza 95% (IC95%): 0,64-0,82) el riesgo del desenlace primario. Los resultados fueron consistentes en subgrupos predefinidos de participantes, independientemente de la presencia de diabetes, del FG, de la causa de ERC y del tratamiento previo con bloqueo del sistema renina-angiotensina. La tasa de efectos adversos graves fue similar con placebo y con empagliflozina, aunque el riesgo de fracaso renal agudo grave fue un 22% menor con empagliflozina.

Los resultados de EMPA-KIDNEY confirman y amplían los resultados del ensayo DAPA-CKD con dapagliflozina, que también reclutó pacientes con ERC con y sin diabetes mellitus tipo 2 (12): EMPA-KIDNEY amplió las causas de ERC no diabética y el número de pacientes sin diabetes, incluyó casi 1000 pacientes sin

bloqueo del sistema renina-angiotensina, obteniendo evidencia de protección renal en monoterapia con inhibidores de SGLT2i, y amplió el rango de albuminuria hasta <30 mg/g (11). En este sentido, las poblaciones incluidas en EMPA-KIDNEY y DAPA-CKD son diferentes y complementarias. EMPA-KIDNEY excluyó a pacientes diabéticos con FG más conservado y enfermedad cardiovascular previa. Como consecuencia de los diferentes criterios de inclusión, los desenlaces de EMPA-KIDNEY y DAPA-CKD fueron diferentes. En el grupo placebo de DAPA-CKD la mortalidad fue 2,6 veces mayor y la velocidad de pérdida de FG fue un 40% mayor que en el de EMPA-KIDNEY. Estas diferencias en población incluida y en desenlaces hace que DAPA-CKD y EMPA-KIDNEY no sean directamente comparables sino complementarios y contribuyen a una mejor comprensión del rango de personas con ERC o con alto riesgo de ERC que se pueden beneficiar de la nefroprotección por SGLT2i (13).

Controversias en EMPA-KIDNEY

EMPA-KIDNEY fue interrumpido prematuramente por eficacia por imperativo ético: una vez demostrado que el brazo activo del ensayo mejoraba los desenlaces, no era ético mantener al brazo de placebo. La combinación de menor riesgo cardiorenal basal y menor duración del ensayo limitó las posibilidades de observar diferencias estadísticamente significativas en subgrupos predefinidos con menor riesgo de progresión, como los participantes con normoalbuminuria (<30 mg/g). Hay voces que han sugerido que EMPA-KIDNEY no ha demostrado eficacia en el subgrupo de pacientes de más interés, por no haber sido incluidos en ensayos previos de SGLT2i con ERC y por ser los más frecuentes en la práctica clínica: aquellos con normoalbuminuria. En este sentido, el HR (IC 95%) en pacientes con normoalbuminuria fue 1.01 (0.66-1.55) (11). Sin embargo, el número de eventos en este grupo de bajo riesgo fue muy pequeño (42 frente a 438 en el grupo con albuminuria >300 mg/g). A esta baja tasa de eventos se añade que los SGLT2i causan una disminución inicial funcional y reversible del FG (lo que se ha denominado “dip” en inglés) (14). La disminución inicial del FG es común a todos los fármacos nefroprotectores conocidos (bloqueantes del sistema renina-angiotensina, antagonistas de receptores mineralocorticoides, tolvaptán, SGLT2i) y se interpreta como disminución de la hiperfiltración glomerular, una parte fundamental de su mecanismo nefroprotector. Sin embargo, cuando se incluyen pacientes con FG de 20 ml/min/1.73m² o menos (EMPA-KIDNEY enroló más de 200 pacientes con FG 15-20 ml/min/1.73m²), este “dip” inicial puede ya generar un evento renal: una disminución del 40% del FG sobre un basal de FG 15 ml/min/1.73m² supone un descenso de 6 ml/min/1.73m², que está dentro de rango intercuartil de “dip” inicial de FG (-7.87 a +1.30 ml/min/1.73m²) (14). En resumen, pensamos que en la población de EMPA-KIDNEY, la definición de evento renal puede no reflejar adecuadamente la eficacia nefroprotectora de la empagliflozina, especialmente en subgrupos de menor riesgo renal (13). Afortunadamente, el principal desenlace secundario fue la pendiente de

pérdida de FG. Este desenlace incluye la información de los más de 6000 participantes y mostró claramente nefroprotección por empagliflozina para cualquier nivel de albuminuria (11). De hecho, los participantes con normoalbuminuria mantuvieron un FG estable, incluso mejor que la esperable pérdida de 1 ml/min/1.73m² por año atribuibles a envejecer 2 años durante el ensayo.

Empagliflozina para la prevención primaria de la ERC

Los resultados de EMPA-KIDNEY deben valorarse en conjunto con el resto de información ya disponible sobre SGLT2i y en concreto de empagliflozina en diversas poblaciones. Así, el ensayo EMPA-REG OUTCOMES enroló pacientes diabéticos con un alto riesgo cardiovascular, la mayoría de los cuales no tenía ERC (esto es, el FG era >60 ml/min/1.73m² y normoalbuminuria) (15). En estos pacientes sin ERC basal, y con un tamaño muestral de participantes con normoalbuminuria muy superior a EMPA-KIDNEY, la empagliflozina disminuyó la incidencia de ERC, los eventos renales y la velocidad de pérdida de FG en un análisis post-hoc (16), apoyando el posible papel de los SGLT2i en la prevención primaria de la ERC, es decir, su administración en pacientes con alto riesgo de ERC para prevenir el desarrollo de la ERC. Resultados similares fueron observados para dapagliflozina en el ensayo DECLARE-TIMI 58 (17).

Nefroprotección y cardioprotección por SGLT2i

La principal diana conocida de los SGLT2i es SGLT2, un transportador situado fundamentalmente en el túbulo proximal, por lo que la eficacia de los SGLT2i en cardio y nefroprotección apoya el papel clave del túbulo proximal en la salud renal y cardiovascular. En este sentido, los SGLT2i están indicados también para tratar la insuficiencia cardíaca en personas con diabetes o sin diabetes y algunos autores han hipotetizado que podrían tener efectos directos sobre el corazón (18). No obstante, desde nuestro punto de vista, la actuación sobre el túbulo proximal podría explicar tanto la nefroprotección como la cardioprotección a través de mecanismos como la restauración del balance túbulo-glomerular con la consiguiente disminución de la hipertensión intraglomerular, de la hiperfiltración y de la albuminuria, así como disminuyendo la sobrecarga metabólica y gasto energético del túbulo proximal, disminuyendo la respuesta inflamatoria de estas células y manteniendo otras funciones renales como la producción de EPO y la proteína con propiedades antienviejecimiento, antiinflamatorias y antifibrótica Klotho (19,20). La pérdida de la producción de Klotho es una de las primeras funciones renales que se pierden ante el daño renal y la carencia de Klotho desencadena una cardiopatía caracterizada por hipertrofia ventricular y fibrosis miocárdica y calcificación vascular (21).

Conclusiones

En conclusión, EMPA-KIDNEY completa el puzle de la nefroprotección y cardioprotección por SGLT2i, demostrando que nefroprotección también en ausencia de diabetes, en etapas tempranas de albuminuria o FG y para cualquier causa de ERC, quizá con la excepción de la poliquistosis renal que no ha sido estudiada hasta ahora. Esta información cambiará las guías clínicas sobre prevención y tratamiento de la ERC.

Conflicto de interés: AO has received grants from Sanofi and consultancy or speaker fees or travel support from Adviccene, Alexion, Astellas, Astrazeneca, Amicus, Amgen, Boehringer Ingelheim, Fresenius Medical Care, GSK, Bayer, Sanofi-Genzyme, Menarini, Mundipharma, Kyowa Kirin, Lilly, , Freeline, Idorsia, Chiesi, Otsuka, Novo-Nordisk, Sysmex and Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma and is Director of the Catedra Mundipharma-UAM of diabetic kidney disease and the Catedra Astrazeneca-UAM of chronic kidney disease and electrolytes. He has stock in Telara Farma.

Soporte a la investigación: FIS/Fondos FEDER (PI22/00050, PI21/00251, PI20/00744, ERA-PerMed-JTC2018 (KIDNEY ATTACK AC18/00064, ISCIII-RETIC REDinREN RD016/0009), Sociedad Española de Nefrología, Sociedad Madrileña de Nefrología (SOMANE), FRIAT, Comunidad de Madrid en Biomedicina B2017/BMD-3686 CIFRA2-CM. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) RICORS program to RICORS2040 (RD21/0005/0001) funded by European Union – NextGenerationEU, Mecanismo para la Recuperación y la Resiliencia (MRR) and SPACKDc PMP21/00109, FEDER funds.

REFERENCIAS

- Ortiz 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 Iñigo Álvarez de Toledo (FRIAT), Red de Investigación Renal (REDINREN), Resultados en Salud 2040 (RICORS2040), Sociedad Española de Nefrología (SENEFRO) Council, Sociedad Española de Trasplante (SET) Council, Organización Nacional de Trasplantes (ONT) . RICORS2040: the need for collaborative research in chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2021;15(3):372-387
- Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. 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.* 2018;392(10159):2052-2090
- Ortiz A, Sanchez-Niño MD, Crespo-Barrio M, et al. 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 (Engl Ed).* 2019;39(1):29-34.
- Ortiz A, Covic A, Fliser D, et al. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. *Lancet.* 2014;383(9931):1831-1843.
- Fernández-Fernández B, Valiño-Rivas L, Sánchez-Niño MD, Ortiz A. Albuminuria Downregulation of the Anti-Aging Factor Klotho: The Missing Link Potentially Explaining the Association of Pathological Albuminuria with Premature Death. *Adv Ther.* 2020;37(Suppl 2):62-72.
- ERA-EDTA Council; ERACODA Working Group. 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(1):87-94.
- Carriazo S, Aparicio-Madre MI, Tornero-Molina F, et al. Impact of different COVID-19 waves on kidney replacement therapy epidemiology and mortality: REMER 2020. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(11):2253-2263.
- Sarafidis P, Ortiz A, Ferro CJ, et al. 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(6):1090-1097
- Fernandez-Fernandez B, Sarafidis P, Kanbay M, et al. SGLT2 inhibitors for non-diabetic kidney disease: drugs to treat CKD that also improve glycaemia. *Clin Kidney J.* 2020;13(5):728-733.
- de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2022;102(5):974-989.
- The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(2):117-127.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-1446.
- Fernández-Fernández B, Sarafidis P, Soler MJ, Ortiz A. EMPA-KIDNEY: expanding the range of kidney protection by SGLT2 inhibitors. *Clin Kidney J* 2023
- Kraus BJ, Weir MR, Bakris GL, et al. Characterization and implications of the initial estimated glomerular filtration rate 'dip' upon sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Kidney Int.* 2021;99(3):750-762.
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323-334
- Empagliflozin and Cardiovascular and Kidney Outcomes across KDIGO Risk Categories: Post Hoc Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(10):1433-1444.
- Mosenzon O, Raz I, Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and Prevention of Kidney Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: Post Hoc Analyses From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Diabetes Care.* 2022;45(10):2350-2359
- Packer M. SGLT2 inhibitors: role in protective reprogramming of cardiac nutrient transport and metabolism [published online ahead of print, 2023 Jan 6]. *Nat Rev Cardiol.* 2023;10.1038/s41569-022-00824-4.
- Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, et al. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA Nephrol Dial Transplant. 2019;34(2):208-230
- Mora-Fernández C, Sánchez-Niño MD, Donate-Correa J et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors increase Klotho in patients with diabetic kidney disease: A clinical and experimental study, *Biomedicine & Pharmacotherapy,* 2022;154:113677
- Hu MC, Shi M, Cho HJ, et al. Klotho and phosphate are modulators of pathologic uremic cardiac remodeling. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(6):1290-1302.