



REVISIÓN

Evidencias de los iSGLT2 en el tratamiento de la enfermedad renal crónica



Alberto Calderón Montero*

Centro de Salud Doctor Pedro Laín Entralgo, Alcorcón, Madrid, España

Recibido el 14 de diciembre de 2022; aceptado el 2 de febrero de 2023

PALABRAS CLAVE

Enfermedad renal crónica;
Inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2;
Mortalidad;
Eje cardiorenal

KEYWORDS

Chronic kidney disease;
Sodium glucose co-transporter type 2 inhibitors;
Mortality;
Cardiorenal axis

Resumen La prevalencia y la incidencia de la enfermedad renal crónica (ERC) se encuentran en permanente ascenso, y es previsible que en las próximas décadas sea la principal enfermedad crónica en el mundo desarrollado. La ERC es además una de las principales causas de morbimortalidad cardiovascular, siendo a su vez las enfermedades cardiovasculares la principal etiología de la ERC, de modo que una y otra se retroalimentan constituyendo lo que se conoce como eje cardiorenal. Hasta hace un lustro, el único tratamiento farmacológico que había mostrado modificar el curso de la enfermedad eran los inhibidores del sistema renina angiotensina. Sin embargo, en los últimos años el desarrollo de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 ha supuesto una revolución en la protección cardiovascular y renal, tanto del paciente diabético como del no diabético, constituyendo en el momento actual la piedra angular en el manejo de la ERC.

© 2023 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Evidence of iSGLT2 in the treatment of chronic kidney disease

Abstract The prevalence and incidence of chronic kidney disease (CKD) is constantly on the rise and it is foreseeable that in the coming decades it will be the main chronic disease in the developed world. CKD is also one of the main causes of cardiovascular morbidity and mortality, with cardiovascular diseases being the main etiology of CKD, so that one and the other feed back into what is known as the cardiorenal axis. Until five years ago, the only pharmacological treatment that had been shown to modify the course of the disease were inhibitors of the renin angiotensin system. However, in recent years, the development of inhibitors of the sodium

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: acalderonmontero@gmail.com

glucose cotransporter type 2 have led to a revolution in cardiovascular and renal protection, both in diabetic and non-diabetic patients, constituting, at present, the cornerstone in the CKD management.

© 2023 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

En los años 1970 y 1980 el descenso anual del filtrado glomerular (FG) en el contexto de la enfermedad renal crónica (ERC) podía estimarse en 10-12 ml/año, especialmente en los pacientes diabéticos, mientras que a finales de siglo y principios del XXI la utilización de los inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) estabilizó el deterioro del FG en 4-6 ml/año¹. Desde entonces y hasta hace apenas 5 años no se habían incorporado nuevas estrategias farmacológicas para el tratamiento de la ERC.

La evidencia epidemiológica muestra que apenas el 0,1% de los pacientes alcanzan el estadio avanzado (estadio 5) de la ERC, y que la principal causa de morbimortalidad es de origen cardiovascular². La ERC se asocia frecuentemente a otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV), a insuficiencia cardíaca o a la enfermedad cardiovascular (ECV) establecida, siendo un factor de mal pronóstico para estas entidades³. Asimismo, las ECV predisponen al desarrollo de la ERC, de forma que ambas entidades se retroalimentan, constituyendo el conocido como eje cardiorrenal⁴.

La irrupción en el último lustro de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) ha supuesto un cambio radical en el manejo de la ERC y de la ECV. Inicialmente desarrollados como fármacos antidiabéticos, desde los primeros estudios de seguridad mostraron un importante efecto cardioprotector y nefroprotector en la población con diabetes tipo 2 (DM2). Especialmente homogéneos fueron los beneficios sobre la prevención y el control de la ERC y la albuminuria, aunque estos resultados se correspondían con objetivos secundarios. Ante esas evidencias, se desarrollaron estudios específicos cuyo objetivo principal era valorar el efecto de los iSGLT2 sobre el FG, sobre el desarrollo de enfermedad renal avanzada (trasplante renal, tratamiento renal sustitutivo, FG < 15 ml/min), sobre la mortalidad renal y sobre la mortalidad cardiovascular, tanto en población diabética como en no diabética. Los resultados publicados recientemente han convertido a los iSGLT2 en fármacos cardiorrenales más que antidiabéticos⁵, de modo que su impacto sobre la ERC precisa de una revisión de la evidencia disponible a día de hoy.

Ensayos clínicos pivotaes en población diabética

Prevención de la enfermedad renal crónica

El estudio DECLARE-TIMI 58⁶ evaluó la seguridad y secundariamente la eficacia de dapagliflozina en comparación con

placebo en una población de pacientes con DM2 con factores múltiples de riesgo cardiovascular (59,4%) o con ECV establecida (40,6%). Desde el punto de vista renal, se exigía como criterio de inclusión un aclaramiento de creatinina superior a 60 ml/min (media 85 ml/min), lo que puede considerarse como prevención primaria de la ERC, aunque se acabaron incluyendo el 7% de pacientes con FG < 60 ml/min. El objetivo secundario combinado preespecificado se valoró como un descenso mayor del 50% en el FG, desarrollo de enfermedad renal avanzada, mortalidad renal y mortalidad cardiovascular. Dapagliflozina redujo un 24% (RR: 0,76; IC 95%: 0,67-0,86) el objetivo renal combinado y un 47% (RR: 0,53; IC 95%: 0,43-0,66) el objetivo renal específico (tabla 1). En un subanálisis del estudio se comprobó que los resultados eran estadísticamente significativos para los diferentes componentes del objetivo renal específico por separado, a excepción de la mortalidad renal⁷. Es importante destacar que los resultados eran homogéneos entre la población en prevención primaria y secundaria, así como en los diferentes subgrupos analizados. Es interesante destacar que no se encontraron diferencias para el objetivo renal en función del FG a la inclusión, superior a 90 ml/min, de 60-90 ml/min o menor de 60 ml/min⁷. Analizando la albuminuria como marcador de ERC, otro subanálisis del estudio DECLARE mostró que dapagliflozina en comparación con placebo redujo en un 55% (RR: 1,45; IC 95%: 1,35-1,56) la excreción urinaria de albúmina, independientemente de los valores basales de albuminuria y FG⁸.

Resto de estudios pivotaes

El estudio EMPA-REG⁹ evaluó la seguridad y la eficacia de 10 o 25 mg de empagliflozina frente a placebo incluyendo 7.020 pacientes con ECV establecida, de los cuales el 26% tenían un FG < 60 ml/min (media del FG: 74 ml/min). El objetivo renal específico de duplicación de las cifras de creatinina, desarrollo de enfermedad renal avanzada (tratamiento renal sustitutivo, trasplante, FG < 10 ml/min) y mortalidad renal se redujo en un 46% (RR: 0,54; IC 95%: 0,40-0,75) y el desarrollo de enfermedad renal avanzada en un 55% (RR: 0,45; IC 95%: 0,21-0,97). Un subanálisis del estudio EMPA-REG mostró que las cifras del FG al finalizar el estudio se mantenían similares a las basales únicamente en el grupo de empagliflozina, lo que aporta evidencia sobre el efecto a largo plazo de los iSGLT2¹⁰.

El estudio CANVAS¹¹ incluyó 10.142 pacientes, de los cuales el 70% tenían ECV establecida. Desde el punto de vista renal, el 16% tenían un FG inferior a 60 ml/min (media

Tabla 1 Resultados de las variables renales analizadas en los principales estudios pivotaes con los iSGLT2

Estudio	FG < 60 ml/min a la inclusión (%)	Variable renal específica ^a	Variable renal combinada	Descenso del filtrado glomerular (ml/min/año) ^b
EMPA-REG ⁹	26	0,54 (0,40-0,75)	NR	0,23 (0,05-0,40) vs. -1,46 (-1,74 a 1,17)
CANVAS ¹¹	16	0,60 (0,47-0,67)	0,77 (0,66-0,89)	-1,8 (-2,0 a -1,6) vs. -3,9 (-4,1 a -3,7)
DECLARE ⁶	7	0,53 (0,43-0,66)	0,76 (0,67-0,86)	-2,86 ± 0,11 vs. -3,79 ± 0,11
VERTIS ¹²	22	0,66 (0,50, 0,88)	NR	-0,32 (-0,45 a -0,19) vs. -1,51 (-1,70 a -1,32)

NR: datos no reportados.

^a En la mayoría de los estudios la variable renal se evaluó como la combinación de descenso superior al 40% del FG, tratamiento sustitutivo renal, desarrollo de estadio 5 y muerte renal. En el DECLARE se consideró un descenso del FG superior al 50%.

^b Los datos se dan como tratamiento activo vs. placebo con el IC 95%. En el DECLARE se reflejan como media ± desviación estándar.

de 77 ml/min) y canagliflozina (100, 300 mg/día) redujo el objetivo combinado renal en un 40% (RR: 0,60; IC 95%: 0,47-0,67).

Finalmente, el estudio VERTIS¹², que comparó ertugliflozina (5, 15 mg/día) frente a placebo en 8.246 pacientes, de los cuales el 22% tenían un FG inferior a 60 ml/min (media: 76 ml/min), redujo en un 34% el objetivo combinado renal (RR: 0,66; IC 95%: 0,50-0,80).

En resumen, en la población diabética, independientemente de la existencia o no de ECV establecida, los iSGLT2 tienen un efecto homogéneo y consistente sobre las variables renales, por lo que son los fármacos con más evidencia para la prevención y el tratamiento de la ERC.

Ensayos clínicos específicos en enfermedad renal crónica

Población diabética

El estudio CREDENCE¹³ analizó el efecto de 100 mg/día de canagliflozina en comparación con placebo sobre el objetivo renal combinado (enfermedad renal avanzada, duplicación de la creatinina sérica, mortalidad renal y mortalidad cardiovascular). El 50% de los pacientes tenían ECV establecida, y como criterios de inclusión se exigía un aclaramiento de creatinina entre 30 y 90 ml/min (media: 56 ml/min) y albuminuria entre 300 y 5.000 mg/g. Canagliflozina redujo el objetivo renal combinado del 30% (RR: 0,70; IC 95%: 0,59-0,82), siendo el resultado consistente para los diferentes componentes por separado. Un subanálisis del estudio demostró que el efecto se mantenía para los diferentes niveles de FG, si bien era más intenso para FG más bajos y mayores niveles de albuminuria¹⁴.

El estudio SCORED¹⁵ evaluó el efecto de sotagliflozina en 10.584 pacientes con FG < 60 ml/min con o sin albuminuria (65% > 30 mg/g). El estudio no obtuvo diferencias significativas respecto al grupo placebo en las variables renales, probablemente debido a que el seguimiento se suspendió a los 14 meses como consecuencia de problemas de financiación, y en la mayoría de los estudios los beneficios renales empiezan a desarrollarse a partir de los 18-24 meses.

Población diabética y no diabética

El estudio DAPA-CKD¹⁶ fue el primer ensayo que evaluó el efecto de los iSGLT2 sobre la ERC en población diabética

(67,6%) y no diabética (32,4%). Se incluyeron 4.304 pacientes con FG entre 25 y 75 ml/min (media: 43,2 ml/min) y un cociente albúmina creatinina (A/C) entre 200 y 5.000 mg/g. Se excluyeron los pacientes con enfermedad poliquística renal y enfermedades autoinmunes que precisaran de inmunosupresores. El estudio se tuvo que detener a los 28 meses por los beneficios en la rama de dapagliflozina. El objetivo renal específico (descenso del FG en 50% o más, desarrollo de enfermedad renal avanzada y mortalidad renal) se redujo en un 44% (RR: 0,56; IC 95%: 0,45-0,68), mientras que el objetivo renal combinado (añadiendo la mortalidad cardiovascular al objetivo renal específico) se redujo en un 39% (RR: 0,51; IC 95%: 0,51-0,72) (tabla 2). El número necesario a tratar (NNT) para prevenir un evento primario fue de 19, siendo similar para la población diabética y no diabética y para diferentes niveles de FG y albuminuria. Un aspecto muy relevante fue que el beneficio sobre el objetivo renal se mantuvo en la población no diabética, independientemente de la etiología. Así, en los pacientes con glomerulonefritis (GN) se redujo en un 57% (RR: 0,43; IC 95%: 0,26-0,71) y en los pacientes con GN IgA en un 71% (RR: 0,29; IC 95%: 0,12-0,73)¹⁷. Analizando la albuminuria como marcador pronóstico de la ERC, el RR de regresión de albuminuria por debajo de 300 mg/g fue de 1,82 para la cohorte global en comparación con 2,06 para la población diabética¹⁸. Como consecuencia de estos resultados, en agosto de 2021 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó la indicación de dapagliflozina para el tratamiento de la ERC en población diabética y no diabética, pudiéndose iniciar el tratamiento a partir de un FG > 25 ml/min e independientemente del status diabético y de los niveles de albuminuria.

Más recientemente, en noviembre de 2022 se han publicado los resultados del otro estudio sobre población diabética y no diabética con o sin microalbuminuria. El ensayo EMPA KIDNEY¹⁹ incluyó 6.609 pacientes, con una media de seguimiento de 2 años, con un FG entre 20 y 45 ml/min o entre 45 y 90 ml/min con albuminuria superior a 200 mg/g. El estudio comparó el efecto de 10 mg de empagliflozina frente a placebo sobre el objetivo renal combinado de progresión renal (descenso del FG > 40%, desarrollo de enfermedad renal avanzada, muerte renal) y mortalidad cardiovascular. Empagliflozina redujo en un 28% el objetivo renal específico (RR: 0,72; IC 95%: 0,64-0,82), siendo los resultados consistentes entre la población diabética y no diabética, así como entre los diferentes subgrupos analizados. Sin embargo, no se encontraron diferencias

Tabla 2 Resultados de las variables renales en los ensayos clínicos en enfermedad renal crónica y en insuficiencia cardiaca

Estudio	FG (ml/min)	Alb	Variable renal específica	Variable renal combinada	Descenso del filtrado glomerular (ml/min/año)
<i>Estudios en enfermedad renal crónica en diabetes tipo 2</i>					
CREDENCE ¹³	56,3 ± 18,2	923	0,66 (0,53-0,81)	0,70 (0,59-0,82)	-3,19 ± 0,15 vs. -4,71 ± 0,15
SCORED ¹⁵	44,4 ^a	74	0,69 (0,38-1,25)	NR	-1,91 (-2,10 a -1,73) vs. -0,66 (-0,84 a -0,47)
<i>Estudios en enfermedad renal crónica en población diabética y no diabética</i>					
DAPA-CKD ¹⁶	43,2 ± 12,3	965	0,56 (0,45-0,68)	0,61 (0,51-0,72)	-2,86 ± 0,11 vs. -3,79 ± 0,11
EMPA-KIDNEY ¹⁹	37,4 ± 14,5	331	0,71 (0,62-0,81)	0,72 (0,64-0,82)	0,75 (0,54-0,96) ^b (-2,16 ± 0,08 vs. -2,92 ± 0,08)
<i>Estudios en insuficiencia cardiaca</i>					
DAPA-HF ²⁰	66,0 ± 19,6	NR	0,71 (0,44-1,16)	NR	-1,09 vs. -2,85
EMPEROR Reduced ²¹	61,8 ± 21,7	NR	0,50 (0,32-0,77)	NR	-0,55 ± 0,23 vs. -2,28 ± 0,23
EMPEROR Preserved ²²	60,6 ± 19,8	NR	0,95 (0,73-1,24)	NR	-1,25 ± 0,11 vs. -2,62 ± 0,11

Alb: albuminuria expresada según el cociente albúmina/creatinina en mg/g. NR: datos no reportados.

^a Mediana.

^b Diferencia en ml/min al finalizar el estudio entre empagliflozina y placebo con el IC 95%.

No se incorporan los resultados del estudio DELIVER en IC preservada porque no reportan las variables renales analizadas en la tabla.

significativas para la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas.

Los resultados de ambos estudios abren un nuevo camino en el tratamiento de la ERC en la población no diabética, al verificarse que el efecto sobre las variables renales es similar e incluso superior a la población diabética.

Función renal en los ensayos en insuficiencia cardiaca

Como ha sido mencionado al inicio, la ERC predispone a la insuficiencia cardiaca (IC), y esta, a su vez, es un factor de riesgo para la ERC, tanto en la población diabética como en la no diabética. En los últimos años se han publicado los resultados de cuatro estudios sobre el efecto de los iSGLT2 en la IC. Es interesante revisar en estos estudios los efectos renales, dado que se han realizado en población general (incluyendo diabéticos) y suponen otro apoyo más a la evidencia del beneficio de los iSGLT2 en la nefroprotección en la población no diabética.

En el estudio DAPA-HF²⁰ en pacientes con IC y fracción de eyección (FE) reducida, el 41% presentaban un FG < 60 ml/min a la inclusión. Los resultados del estudio demostraron que el objetivo principal de muerte cardiovascular y hospitalización por IC no se afectaba por el FG basal (RR de 0,71 y 0,77 para FG < a 60 ml/min y > 60 ml/min, respectivamente). Aunque el objetivo renal específico solo mostró una tendencia favorable a dapagliflozina, el descenso del FG al finalizar el estudio fue inferior en comparación con placebo (-1,09 vs. 2,85 ml/min; p < 0,001) tanto en diabéticos como en no diabéticos.

En el estudio EMPEROR-Reduced²¹, también en pacientes con IC y FE reducida y un 53% con FG < 60 ml/min,

empagliflozina disminuyó en un 22% y un 28% la incidencia del objetivo primario, independientemente de la presencia o no de ERC (RR: 0,78; IC 95%: 0,65-0,93, y RR 0,72; IC 95%: 0,58-0,90 para FG < 60 ml/min y > 60 ml/min, respectivamente). Así mismo, en comparación con placebo, empagliflozina redujo el descenso del FG, tanto en los pacientes con ERC en 1,11 (0,23-1,98) ml/min como en los pacientes sin ERC en 2,41 (1,49-3,32) ml/min. Los beneficios sobre las variables renales se mantuvieron independientemente de los valores basales de FG y de los diferentes subgrupos analizados, incluyendo los no diabéticos.

Resultados similares se han obtenido en los dos estudios de los iSGLT2 en IC con FE preservada. En el EMPEROR-Preserved²², el descenso anual del FG en la rama de empagliflozina fue significativamente inferior a la rama placebo (-1,25 ± 0,11 vs. -2,62 ± 0,11; RR: 1,36; IC 95%: 1,06-1,66). El objetivo principal de muerte cardiovascular y hospitalización por IC fue más consistente en los pacientes con FG < 60 ml/min (RR: 0,78; IC 95%: 0,66-0,91) en comparación con los pacientes con FG > 60 ml/min (RR: 0,86; IC 95%: 0,65-1,00). Un resultado similar se obtuvo en el estudio DELIVER²³ con dapagliflozina frente a placebo, en el que el objetivo primario combinado de descompensación por IC (hospitalización o visita a urgencias por IC) y muerte cardiovascular alcanzó significación estadística para los pacientes con FG < 60 ml/min, quedando en el límite para los de FG > 60 ml/min (RR: 0,81; IC 95%: 0,69-0,94 vs. RR: 0,84; IC 95%: 0,70-1,00, respectivamente), no encontrándose diferencias entre la población diabética y la no diabética.

Cabe, por tanto, resumir en este apartado que los iSGLT2 tienen un efecto nefroprotector y cardioprotector en los pacientes con IC reducida y preservada, independientemente de las cifras basales de FG y de la presencia o no

de diabetes. Estos resultados son especialmente relevantes si tenemos en cuenta que la IC es un factor de riesgo de progresión de la ERC y que, a su vez, la ERC empeora la evolución de la IC.

Metaanálisis de los iSGLT2

Hasta ahora se han analizado los diferentes resultados de los estudios individuales. Los metaanálisis permiten tener una idea global del efecto de los iSGLT2 sobre las diferentes variables, entre ellas las renales. Así mismo, es necesario tener presente que las poblaciones pueden ser diferentes entre los estudios y que los criterios para evaluar las variables pueden diferir de unos a otros, lo que exige una serie de asunciones. En el caso de las variables renales, las diferencias en los criterios de evaluación son pequeñas, por lo que se pueden interpretar los resultados con un grado moderado/elevado de certeza.

Un interesante metaanálisis de Yamada et al.²⁴ que incluye 32.949 pacientes con DM2 y ERC compara los eventos cardiovasculares y renales entre los iSGLT2 y los agonistas del receptor GLP1 (arGLP1). Desde el punto de vista renal, los iSGLT2 reducen los eventos renales adversos (duplicación de creatinina, empeoramiento del FG, desarrollo de enfermedad renal avanzada, muerte renal y muerte cardiovascular) en un 32% (RR: 0,69; IC 95%: 0,59-0,78). Comparado con los arGLP1, los iSGLT2 se asocian a un menor riesgo de eventos renales (RR: 0,79; IC 95%: 0,63-0,99). Un metaanálisis simultáneo²⁵ confirma que los iSGLT2 en comparación con los arGLP1 reducen más la albuminuria como marcador de ERC (RR: 0,59; IC 95%: 0,44-0,79 vs. RR: 0,75; IC 95%: 0,63-0,89, respectivamente). Al ser anteriores a junio de 2022, en estos metaanálisis no se incluyen todos los estudios publicados hasta la actualidad.

Recientemente se ha publicado un interesante metaanálisis en población diabética tipo 2 con ERC²⁶ comparando finerenona, iSGLT2 y arGLP1. En este caso se incluyen casi todos los estudios, a excepción de los recientemente publicados DELIVER y EMPA KIDNEY. Se incluyeron 51.496 pacientes, y con respecto a la variable renal específica (duplicación de creatinina, descenso de un 40% del FG, desarrollo de enfermedad renal avanzada y muerte renal), los iSGLT2 la reducen en un 33% en comparación con placebo (0,67; IC 95%: 0,60-0,74). Tanto con respecto a finerenona como en relación a los arGLP1, los iSGLT2 muestran una superioridad significativa respecto a la variable renal específica (1,29; IC 95%: 1,13-1,47, y 1,36; IC 95%: 1,16-1,59, respectivamente (tabla 3).

Cabe en consecuencia hacer una serie de consideraciones en relación con el efecto de los iSGLT2 en la población con ERC y DM2:

- Los resultados de todos los metaanálisis son consistentes con un RR homogéneo en torno al 30-35% sobre la variable renal específica.
- Es interesante destacar el estrecho intervalo de confianza en el metaanálisis de Zhang et al.²⁶, lo que contribuye a explicar la robustez del efecto.
- En todos los metaanálisis, los beneficios sobre la variable renal son por lo general más intensos aún que sobre el

Tabla 3 Efecto comparativo de finerenona, iSGLT2 y agonistas del receptor GLP1 sobre la variable renal

Efecto del tratamiento	Riesgo relativo (intervalo de confianza al 95%)
<i>Comparaciones con placebo</i>	
iSGLT2 vs. placebo	0,67 (0,60-0,74)
ar-GLP1 vs. placebo	0,90 (0,80-1,02)
Finerenona vs. placebo	0,86 (0,79-0,93)
<i>Comparaciones entre principios activos</i>	
ar-GLP1 vs. iSGLT2	1,36 (1,16-1,59)
Finerenona vs. iSGLT2	1,29 (1,13-1,47)
Finerenona vs. Ar-GLP1	0,95 (0,82-1,10)
$I^2 = 37,4\%$; $p = 0,085$	

ar-GLP1: agonistas del receptor GLP1; I^2 : coeficiente de interacción; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2.

Fuente: datos tomados de Zhang et al.²⁶.

MACE, siendo ambos significativos (30-35% vs. 16-20% de media, respectivamente).

- Los iSGLT2 son los fármacos que producen un beneficio mayor sobre la ERC, incluida la albuminuria, en comparación con finerenona y arGLP1.

Los beneficios comentados sobre la población diabética también han sido estudiados en población no diabética. Un reciente metaanálisis²⁷ analiza la eficacia cardiovascular y renal de los iSGLT2, incluyendo 8.927 pacientes procedentes de los estudios EMPEROR, DAPA HF y DAPA-CKD. Como ha sido comentado previamente, dada su reciente publicación, no se han incorporado los resultados del DELIVER y el EMPA KIDNEY. La variable renal analizada se componía de una reducción mayor al 50% del FG, desarrollo de enfermedad renal avanzada y muerte renal. De un total de 232 eventos renales, los iSGLT2, en comparación con placebo, mostraron una reducción del 36% sobre la variable renal (0,64; IC 95%: 0,48-0,85) y una mejora en la variación anual del FG (0,99; IC 95%: 0,59-1,39 ml/min/año). En este metaanálisis también se confirma que el efecto sobre la protección renal es cuantitativamente mayor que sobre la protección cardiovascular, aun considerando la variable cardiovascular combinada de muerte cardiovascular y hospitalización por IC (21%). Con respecto a los efectos adversos, es importante resaltar que los iSGLT2, en comparación con placebo, disminuyeron significativamente la incidencia de insuficiencia renal aguda y que la discontinuación del tratamiento fue similar entre ambas ramas.

iSGLT2 en condiciones de práctica clínica

La población incluida en los ensayos clínicos suele tener criterios de exclusión restrictivos, por lo que, aun siendo el mayor nivel de evidencia, no siempre es totalmente extrapolable a las condiciones de vida real. Esta carencia puede ser en parte resuelta con los estudios observacionales y prospectivos en condiciones de práctica clínica. En este sentido, no existe demasiada información respecto a estudios en «vida real» de los iSGLT2 en población con ERC.

Tal vez el estudio más amplio que analiza el efecto de los iSGLT2 sobre las variables renales en condiciones de práctica clínica sea el CVD-REAL3 en población con diabetes tipo 2²⁸. Se trata de un estudio observacional, longitudinal, multinacional de cohortes donde se comparó el efecto de los iSGLT2 con otros fármacos antidiabéticos (AD) sobre la función renal. El estudio se realizó en Italia, Reino Unido, Japón, Taiwán e Israel e incluyó a 35.561 pacientes por grupo que inician tratamiento con iSGLT2 u otros AD en una relación 1:1. El 59,7% estaban tratados con dapagliflozina, el 34,1% con empagliflozina y el resto con otros iSGLT2. El objetivo principal fue el grado de descenso del FG, y como objetivo secundario, la variable combinada de descenso $\geq 50\%$ del FG y desarrollo de enfermedad renal avanzada (estadio 5). Tras un periodo de seguimiento de casi 15 meses, los iSGLT2 se asociaron a una menor reducción del FG (1,53 ml/min/año; IC 95%: 1,34-1,72; $p < 0,0001$ para la diferencia entre ambos grupos). En cuanto a la variable combinada, los iSGLT2 redujeron el riesgo un 51% (RR: 0,49; IC 95%: 0,35-0,67). Los resultados favorables se mantuvieron para los dos componentes de la variable combinada por separado, para diferentes niveles de descenso del FG, entre países y para otros subgrupos analizados.

Datos del estudio CVD-Real Catalonia²⁹ muestran también una reducción del 44% del riesgo de desarrollo de ERC en pacientes tratados con iSGLT2 en comparación con otros AD. En una población asiática, los iSGLT2 redujeron un 54% el riesgo de ERC en comparación con los inhibidores de la dipeptil peptidasa 4³⁰.

En consecuencia, cabe resaltar algunos aspectos referentes a los efectos de los iSGLT2 sobre la función renal en condiciones de práctica clínica:

- Los resultados de los estudios observacionales son congruentes en líneas generales con los ensayos clínicos y los metaanálisis.
- La magnitud del efecto es muy similar en ambos escenarios, oscilando entre el 30 y el 40% de media de reducción del riesgo de desarrollo y progresión de la ERC.
- El intervalo de confianza del estudio de la variable renal del estudio CVD-REAL confirma la consistencia del efecto.
- Cuando se comparan los efectos sobre la variable renal y las variables cardiovasculares, se mantiene la mayor magnitud de la primera observada en los ensayos clínicos y metaanálisis.
- La mayoría de los estudios en práctica clínica son en población diabética, por lo que son necesarios estudios en pacientes no diabéticos.

Conclusiones

- Los iSGLT2 constituyen en el momento actual el tratamiento más efectivo para modificar el curso de la ERC, tanto en su prevención como en su tratamiento.
- Los beneficios de los iSGLT2 sobre las variables renales son homogéneos para la mayoría de subgrupos y son consistentes tanto en los ensayos clínicos como en condiciones de práctica clínica.
- Los ensayos clínicos y metaanálisis han demostrado que los beneficios de los iSGLT2 sobre la ERC, incluyendo la

albuminuria, son similares entre la población diabética y la no diabética.

- Los iSGLT2 están indicados desde el comienzo en los pacientes diabéticos para el tratamiento de la ERC, mientras que hasta el momento actual únicamente dapagliflozina tiene la indicación en la ERC en pacientes no diabéticos.

Información sobre el suplemento

Este artículo forma parte del suplemento titulado «Actualización en el tratamiento de la enfermedad renal crónica», que ha sido patrocinado por AstraZeneca.

Conflicto de intereses

El autor declara que ha sido asesor y ha participado en ponencias remuneradas para Astellas, AstraZeneca, Casen Recordati, Novo Nordisk, Lilly y Viatrix.

Bibliografía

- Naaman SC, Bakris GL. Slowing diabetic kidney disease progression: Where do we stand today? En: Weir MR, editor. *Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes*. Arlington (VA): American Diabetes Association; 2021., <http://dx.doi.org/10.2337/db20211-28>.
- Green JB, McCullough PA. R oles for SGLT2 inhibitors in cardiorenal disease. *Cardiorenal Med*. 2022;12:81-93, <http://dx.doi.org/10.1159/000524906>.
- Mende CW. Chronic kidney disease and SGLT2 inhibitors: A review of the evolving treatment landscape. *Adv Ther*. 2022;39:148-64, <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-021-01994-2>.
- Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: Pathophysiological insights and therapeutic options. *Circulation*. 2021;143:1157-72, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686>.
- Säemann M, Cejka D, Schmaldienst S, Rosenkranz AR, Mayer G. Value of SGLT-2 inhibitors in the treatment of chronic kidney disease: Clinical and practical implications. *Wien Klin Wochenschr*. 2023;135:97-109, <http://dx.doi.org/10.1007/s00508-022-02096-x>.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347-57, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>.
- Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: An analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:606-17, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30180-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30180-9).
- Mosenzon O, Wiviott SD, Heerspink HJL, Dwyer JP, Cahn A, Goodrich EL, et al. The effect of dapagliflozin on albuminuria in DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care*. 2021;44:1805-15, <http://dx.doi.org/10.2337/dc21-0076>.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.
- Wanner C, Heerspink HJL, Zinman B, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, Mattheus M, et al. Empagliflozin and kidney function decline

- in patients with type 2 diabetes: A slope analysis from the EMPA-REG OUTCOME trial. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:2755–69, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2018010103>.
11. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644–57, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>.
 12. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383:1425–35, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>.
 13. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380:2295–306, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>.
 14. Jardine MJ, Zhou Z, Mahaffey KW, Oshima M, Agarwal R, Bakris G, et al. Renal, cardiovascular, and safety outcomes of canagliflozin by baseline kidney function: A secondary analysis of the CREDENCE randomized trial. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31:1128–39, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2019111168>.
 15. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2021;384:129–39, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2030186>.
 16. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436–46, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>.
 17. Heerspink HJL, Cherney D, Postmus D, Stefánsson BV, Chertow GM, Dwyer JP, et al. A pre-specified analysis of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial on the incidence of abrupt declines in kidney function. *Kidney Int.* 2022;101:174–84, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2021.09.005>.
 18. Jongs N, Greene T, Chertow GM, McMurray JJV, Langkilde AM, Correa-Rotter R, et al. Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: A prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9:755–66, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00243-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00243-6).
 19. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *Engl J Med.* 2022;388:117–27, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>.
 20. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink H, Anand JL, Böhm ISM, et al. Efficacy of dapagliflozin on renal function and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation.* 2021;143:298–309, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050391>.
 21. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Zeller C, Anker SD, Butler J, et al. Cardiac and kidney benefits of empagliflozin in heart failure across the spectrum of kidney function: Insights from EMPEROR-Reduced. *Circulation.* 2021;143:310–21, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051685>.
 22. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al., EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021;385:1451–61, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>.
 23. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al., DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2022;387:1089–98, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>.
 24. Yamada T, Wakabayashi M, Bhalla A, Chopra N, Miyashita H, Mikami T, et al. Cardiovascular and renal outcomes with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20:14, <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-020-01197-z>.
 25. Kawai Y, Uneda K, Yamada T, Kinguchi S, Kobayashi K, Azushima K, et al. Comparison of effects of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus patients with/without albuminuria: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109146, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109146>.
 26. Zhang Y, Jiang L, Wang J, Wang T, Chien C, Huang W, et al. Network meta-analysis on the effects of finerenone versus SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21:232, <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-022-01676-5>.
 27. Tsai WC, Hsu SP, Chiu YL, Yang JY, Pai MF, Ko MJ, et al. Cardiovascular and renal efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients without diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *BMJ Open.* 2022;12:e060655, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-060655>.
 28. Heerspink HJL, Karasik A, Thuresson M, Melzer-Cohen C, Chodick G, Khunti K, et al. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): A multinational observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:27–35, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30384-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30384-5).
 29. Real J, Vlachó B, Ortega E, Vallés JA, Mata-Cases M, Castelblanco E, et al. Cardiovascular and mortality benefits of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: CVD-Real Catalonia. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20:139, <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-021-01323-5>.
 30. Yang C-T, Peng Z-Y, Chen Y-C, Ou H-T, Kuo S. Cardiovascular benefits with favorable renal, amputation and hypoglycemic outcomes of SGLT-2 inhibitors in type 2 diabetes from the Asian perspective: A population-based cohort study and systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:836365, <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.836365>.