¿Son los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) seguros y efectivos en pacientes trasplantados renales?

Sánchez Fructuoso AI, Bedia Raba A, Banegas Deras E, Vigara Sánchez LA, Valero San Cecilio R, Franco Esteve A, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor therapy in kidney transplant patients with type 2 or post-transplant diabetes: an observational multicentre study. Clin Kidney J. 2023;16:1022-34.

Análisis crítico: **Luis Alberto Vigara Sánchez, Marta Alonso Mozo, Florentino Villanego Fernández**
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

NefroPlus 2023;15(2):52-57

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

Tipo de diseño y seguimiento

Estudio observacional de cohortes, prospectivo y multicéntrico sobre receptores de trasplante renal (TR) con diabetes tipo 2 preexistente o diabetes mellitus postrasplante, que iniciaron inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) entre enero de 2021 y marzo de 2022 inclusive.

Enmascaramiento

Ninguno.

Ámbito

Pacientes seleccionados en 18 centros trasplantadores de toda España.

Pacientes

Criterios de inclusión

Receptores de TR (donante vivo o cadáver) con el diagnóstico de diabetes tipo 2 preexistente o diabetes mellitus postrasplante mayores de 18 años en tratamiento con iSGLT2.

Criterios de exclusión

Receptores de TR que rechazan la invitación a participar.

Variables de resultado

Variable principal

Evaluar la incidencia de infección del tracto urinario (ITU) y/o micosis en pacientes TR diabéticos en tratamiento con iSGLT2.

Variables secundarias

Cambios producidos en los siguientes datos analíticos: nivel de hemoglobina, tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) utilizando la ecuación de *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), cociente albúmina/creatinina (CAC) en orina y/o cociente proteína/creatinina (CPC) en orina, control glucémico (glucosa plasmática en ayunas y hemoglobina glicosilada) y metabolismo lipídico (colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad [LDL] y triglicéridos).

Tamaño muestral

El tamaño de la muestra se calculó de acuerdo con una incidencia esperada de ITU y/o micosis del 13,4% anual en pacientes diabéticos no TR. Para un intervalo de confianza del 95% y una precisión del 95% arroja una cifra de 179 pacientes. Considerando un aumento del 10% para tener en cuenta las pérdidas durante el seguimiento, se obtuvo un tamaño de muestra mínimo de 206 pacientes.

Se incluyó finalmente a 339 pacientes TR en tratamiento con iSGLT2, de los cuales 335 cumplieron 6 meses de seguimiento y 225 cumplieron 12 meses de seguimiento con ese fármaco.

Evaluaciones

Se recogieron datos demográficos (edad, sexo, fecha del TR, fecha de diagnóstico de diabetes), clínicos (peso y presión arterial) y de laboratorio en sangre (glucosa, creatinina, transaminasas, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta densidad [HDL], triglicéridos, ácido úrico, sodio, potasio, magnesio, cloro y hemoglobina glucosilada) y orina (sodio, potasio, cloro, proteinuria, creatinina y glucosa), evaluándose basalmente y a los 6 y 12 meses del inicio del iSGLT2. Se analizaron los fármacos antihipertensivos, antidiabéticos e inmunosupresores (incluidos los niveles de estos) en los diferentes periodos antes mencionados.

Se analizaron las ITU y/o micosis u otras infecciones evaluadas 6 meses antes del inicio del iSGLT2 (retrospectivamente) y 6 y 12 meses tras el inicio de este. Se recopilaron las suspensiones del tratamiento y las razones, analizando los efectos adversos cuya posible relación con el fármaco se clasificaron como muy probable, muy improbable o no relacionado. Además, se recogieron episodios de rechazo del injerto, muerte o pérdida del injerto y causas cuya posible relación con el fármaco se clasificaron como muy probable, muy improbable o no relacionada a juicio del investigador. También se evaluaron las enfermedades cardiovascula-

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

res y las complicaciones microvasculares, las hospitalizaciones y los motivos de ingreso y mortalidad.

Estadística

Para comparar variables continuas, se utilizaron pruebas paramétricas (prueba de la *t* de Student para muestras apareadas y análisis de varianza [ANOVA] para medidas repetidas con análisis *a posteriori* de Bonferroni) y no paramétricas (Wilcoxon o Friedman). Las diferencias de medianas se calcularon utilizando la estimación de Hodges-Lehmann. Para las variables cualitativas, las diferencias significativas se evaluaron mediante la prueba de McNemar para comparaciones entre visitas o la prueba de la χ^2 entre subconjuntos de pacientes. Para comparar las diferencias absolutas en medias y porcentajes a los 6 meses frente al valor inicial, se construyó un modelo lineal general de medidas repetidas, proporcionando medias y porcentajes junto con sus diferencias ajustadas por sexo y edad, y sus intervalos de confianza del 95%. Las variables asimétricas se normalizaron mediante su transformación logarítmica. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos para todos los análisis.

Para identificar los factores posiblemente asociados con la infección del tracto urinario, realizaron un análisis univariante que incluyó las variables sexo, edad, tipo de diabetes, tiempo posterior al TR, iSGLT2 e ITU previa al inicio del tratamiento con iSGLT2. Se construyó un modelo de regresión logística ajustado mediante regresión por pasos hacia atrás basado en estimaciones de máxima verosimilitud que incluyen variables con un valor de $p < 0,15$ en el análisis univariante. Se calcularon las *odds ratios* (OR) y su significación para cada variable según los criterios de entrada ($p < 0,05$) y eliminación ($p > 0,10$).

Todas las pruebas estadísticas se realizaron por intención de tratar utilizando SPSS versión 25 (IBM, Armonk, NY, EE. UU.).

Financiación y conflicto de intereses

No se declaró la existencia de soporte financiero ni los conflictos de intereses por parte de los autores.

RESULTADOS PRINCIPALES

Efectos adversos y seguridad

Se observó una mayor frecuencia de ITU en aquellos TR que habían tenido un episodio en los 6 meses previos al inicio del tratamiento (el 35,6 frente al 6,5%; $p < 0,001$). Además, la ITU fue más prevalente en mujeres (el 18,5 frente al 8,5%; $p = 0,015$). No se detectaron diferencias en las tasas de participantes que desarrollaron ITU cuando se estratificaron según el tipo de iSGLT2 recibido. Tampoco se observaron diferencias en las ITU según la edad, el tiempo posterior al TR o el tipo de diabetes. En el análisis de regresión multivariante ajustado por edad y tiempo posterior al TR mostró que los pacientes que experimentaron una ITU 6 meses antes de iniciar el tratamiento con iSGLT2 [OR: 7,90 (intervalo de confianza [IC]: 3,63-17,21)] y las mujeres [OR: 2,46 (IC: 1,19-5,03)] tenían un mayor riesgo de desarrollar ITU dentro de los 6 meses posteriores al tratamiento.

A lo largo del seguimiento, que se extendió hasta 1 año, se registraron efectos adversos en 88 (26%) pacientes: la ITU fue el más frecuente [n = 48 (14%)], seguido de poliuria [n = 16 (4,7%)] y fracaso renal agudo (FRA) [n = 6 (1,8%)]. No se informó ningún caso de cetoacidosis ni de fractura ósea. El FRA fue más frecuente en pacientes con una TFGe inicial < 40 ml/min/1,73 m^2 (6,2%) frente a ≥ 40 ml/min/1,73 m^2 (0,7%; $p = 0,003$).

Hubo que suspender el fármaco en 40 pacientes (11,8%): definitivamente en 34 y temporalmente en 6. Los motivos más frecuentes de suspensión definitiva del iSGLT2 fueron ITU [n = 10 (3%)], FRA [n = 5 (1,5%)] y micosis genital [n = 3 (0,9%)].

Durante el seguimiento, 46 pacientes ingresaron en el hospital debido a 55 eventos: 28 episodios de infecciones (11 ITU y 8 infecciones respiratorias), 10 episodios de complicaciones cardiovasculares, 5 episodios gastrointestinales, 2 episodios de FRA y 10 episodios más. Ningún paciente sufrió rechazo agudo.

Se registraron 3 casos de pérdida de injerto renal, uno relacionado con el tratamiento con iSGLT2 (candidiasis urinaria recurrente que desarrolló pielonefritis fúngica).

Durante el año de seguimiento, 6 pacientes murieron por causas no relacionadas con los iSGLT2, a juicio del investigador (3 por síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2, 1 por hemorragia cerebral, 1por infarto agudo de miocardio y 1 por cáncer de pulmón).

Resultados a los 6 meses (tabla 1)

Se observaron reducciones significativas del peso corporal, la presión arterial, la glucosa en ayunas, los niveles de HbA1c y los niveles de ácido úrico junto con aumentos significativos en los niveles séricos de magnesio y hemoglobina. Como resultado del trata-

Tabla 1. Comparaciones por pares entre los datos registrados al inicio y 6 meses después del inicio de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 por intención de tratar

Características	Basal	6 meses tras inicio de iSGLT2	Valor inicial frente a 6 meses (IC95%)	Valor de p
Peso corporal (kg), media (IC95 %) (n = 309)	81,5 (79,4-83,6)	79,3 (77,2-81,4)	-2,22 (de -2,79 a -1,65)[a]	< 0,001[c]
TAS (mmHg), media (IC95%) (n = 312)	137 (135-139)	132 (130-134)	-4,63 (de -6,73 a -2,52)[a]	< 0,001[c]
TAD (mmHg), media (IC95%) (n = 312)	75,8 (74,5-77,1)	73,6 (72,3-74,8)	-2,24 (de -3,49 a -1,00)[a]	< 0,001[c]
Hemoglobina (g/dl), media (IC95%) (n = 319)	13,3 (13,1-13,5)	13,8 (13,6-14,0)	0,44 (0,29-0,58)[a]	< 0,001[c]
Glucemia en ayunas (mg/dl), media (IC95%) (n = 328)	148 (142-154)	133 (129-138)	-14,5 (de -20,0 a -9,0)[a]	< 0,001[c]
HbA1c (%), media (IC95%) (n = 294)	7,56 (7,41-7,71)	7,20 (7,05-7,35)	-0,36 (de -0,51 a -0,21)[a]	< 0,001[c]
TFGe (ml/min/1,73 m^2), media (IC95%) (n = 327)	58,4 (56,2-60,6)	56,2 (54,0-58,5)	-2,13 (de -3,26 a -1,0)[a]	< 0,001[c]
Colesterol total (mg/dl), media (IC95%) (n = 305)	164 (159-168)	159 (155-164)	-4,19 (de -8,26 a -0,133)[a]	0,043[c]
Colesterol-HDL (mg/dl), media (IC95%) (n = 268)	49,1 (47,2-51,0)	48,7 (46,7-50,8)	-0,36 (-1,48-0,76)[a]	0,569[c]
Triglicéridos (mg/dl), mediana (RIC) (n = 295)	182 (170-193)	186 (173-200)	4,26 (-5,30-13,81)[a]	0,860[c]
Ácido úrico sérico (mg/dl), media (IC95%) (n = 282)	6,18 (5,98-6,38)	5,74 (5,55-5,93)	-0,44 (de -0,60 a -0,28)[a]	< 0,001[c]
Magnesio sérico (mg/dl), media (IC95%) (n = 208)	1,61 (1,57-1,66)	1,76 (1,72-1,80)	0,15 (0,18-0,11)[a]	< 0,001[c]
CPC (mg/g), mediana (RIC) (n = 230)	164 (82-430)	160 (80-342)	-26 (de -47 a -10)[b]	0,006[d]
CPC basal < 300 mg/g, mediana (RIC) (n = 157)	100 (60-174)	110 (63-187)	-5 (-5-18)[b]	0,226[d]
CPC basal ≥ 300 mg/g, mediana (RIC) (n = 73)	760 (454-1594)	534 (285-1092)	-248 (de -392 a -161)[b]	0,001[d]
CAC (mg/g), mediana (RIC) (n = 108)	80 (19-210)	48 (10-171)	-16 (de -30 a -5)[b]	0,001[d]
EFNa (%), mediana (RIC) (n = 120)	1,19 (0,81-1,76)	1,44 (1,02-1,96)	0,20 (0,07-0,33)[b]	0,053[d]
Glucosuria (mg/dl), mediana (RIC) (n = 298)	0 (0-150)	1.000 (500-1.000)	560 (500-650)[b]	< 0,001[d]

CAC: cociente albúmina/creatinina en orina; CPC: cociente proteína/creatinina en orina; EFNa: excreción fraccional de sodio; IC: intervalo de confianza; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; RIC: rango intercuartílico; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado.
[a]Diferencia entre medias (IC95%) ajustadas por edad y sexo.
[b]Diferencia no ajustada entre medianas (IC95%).
[c]Los valores de p se ajustaron por sexo y edad (excepto TFGe).
[d]Para los datos no paramétricos, los valores de p se calcularon a partir de valores transformados logarítmicamente y luego se ajustaron por edad y sexo.
Traducida y reproducida con autorización de Oxford University Press en representación de la European Renal Association.
Aviso sobre la traducción: OUP y la European Renal Association no se hacen responsables en modo alguno de la exactitud de la traducción. El licenciatario es el único responsable de la traducción en esta publicación.

miento con iSGLT2, se observó un aumento significativo en la glucosuria y la excreción fraccional de sodio en orina. La TFGe también disminuyó significativamente de 58,4 a 56,2 ml/min. Se observó una disminución significativa, aunque clínicamente no significativa, en el cociente proteína/creatinina (CPC) en orina, de una mediana de 164 a 160 mg/g. Cuando se estratificó a los pacientes según un CPC inicial inferior o superior a 300 mg/g, se produjo una mejoría en los individuos que mostraban índices iniciales ≥ 300 mg/g [de 760 (rango intercuartílico o RIC: 454-1.594) a 534 mg/g (RIC: 285-1.092); p < 0,001]. Aunque solo se midió en 108 participantes, el cociente albúmina/creatinina en orina también mejoró en estos individuos. Cuando los participantes con DM tipo 2 preexistente y aquellos con DM postrasplante se analizaron por separado, no se detectaron diferencias en cuanto a las variables analíticas, ni a la medicación hipoglucemiante, inmunosupresora o antihipertensiva recibida. Tampoco se observaron diferencias entre estos grupos de participantes según el iSGLT2 que tomaron.

Resultados a los 12 meses (tabla 2)

Se observaron mejoras mantenidas respecto a los niveles iniciales en la mayoría de las variables examinadas a los 6 meses, incluida la tensión arterial, hemoglobina, glucemia en ayunas, HbA1c, ácido úrico y magnesio en suero, cociente proteína/creatinina en orina (si el valor inicial es ≥ 300 mg/g), cociente albúmina/creatinina en orina, excreción fraccional de sodio en orina y glucosuria. No se observaron diferencias entre las visitas de seguimiento a los 6 y 12 meses en las variables examinadas excepto en el peso corporal, que continuó disminuyendo (p = 0,001).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El uso de iSGLT2 en TR diabéticos ofrece beneficios en términos de control glucémico, peso, tensión arterial, anemia, proteinuria, magnesio sérico y ácido úrico sérico, provocando pocos efectos adversos. Sin embargo, estos fármacos deben considerarse cuidadosamente en mujeres TR y en aquellos con antecedentes de ITU recurrente.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El uso de iSGLT2 está recomendado en las guías de práctica clínica como opción terapéutica de primera línea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica. Los datos que avalan este uso se basan en estudios realizados con objetivos cardiovasculares y renales, en los que se incluyen pacientes con diferentes grados de enfermedad renal. Hasta la fecha, la experiencia con el tratamiento con iSGLT2 en TR se limita a estudios observacionales y series de casos y solo existen informes de un pequeño ensayo clínico.

Este trabajo resulta interesante ya que evalúa el uso de iSGLT2 tras 6 y 12 meses del inicio de este en un grupo amplio de pacientes TR diabéticos, con buenos resultados en cuanto a reducción de peso, presión arterial, glucosa en ayunas, niveles de HbA1c y niveles de ácido úrico junto con aumentos significativos en los niveles séricos de magnesio y hemoglobina. Asimismo, se observa un beneficio en términos de reducción de proteinuria en el grupo con un CPC ≥ 300mg/g, es decir, el grupo con mayor riesgo de progresión de enfermedad renal.

Sin embargo, la principal limitación del presente estudio es que se trata de un estudio observacional de la vida real que no tiene grupo control con las limitaciones inherentes a este diseño.

A la espera de los resultados de ensayos clínicos de distribución aleatoria en marcha sobre el uso de iSGLT2 específicamente en pacientes TR, este estudio nos avanza que los iSGLT2 al parecer muestran excelentes resultados en términos de control glucémico, tensión arterial, proteinuria, reducción de peso y mejora de los niveles de ácido úrico, magnesio y hemoglobina en este subgrupo de pacientes diabéticos, con datos similares a los que anticipaban ensayos clínicos no focalizados en pacientes TR con un buen perfil de seguridad.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Este estudio observacional multicéntrico de la vida real, pese a sus limitaciones metodológicas, presenta unos resultados excelentes en términos de reducción de peso, presión arterial, glucosa en ayunas, niveles de HbA1c y niveles de ácido úrico junto con aumentos significativos de los niveles séricos de magnesio y hemoglobina en población trasplantada renal con DM preexistente o DM postrasplante en tratamiento con iSGLT2, así como disminución de proteinuria especialmente en aquellos con un CPC en orina ≥ 300 mg/g. Estos resultados deberían ser confirmados mediante ensayos clínicos de intervención controlados y aleatorizados.

Tabla 2. Comparaciones entre los datos basales y los 6 y 12 meses posteriores al inicio del tratamiento con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

Características	Basal	6 meses tras inicio de iSGLT2	12 meses tras inicio de iSGLT2	Valor de p*
Peso corporal (kg), media (DE) (n = 194)	83,9 (17,6)	81,8 (17,2)	80,6 (17,4)	< 0,001[a,b,c]
TAS (mmHg), media (DE) (n = 198)	137,2 (15,7)	133,0 (15,9)	132,0 (14,9)	< 0,001[a,b]
TAD (mmHg), media (DE) (n = 198)	76,7 (9,8)	74,2 (9,8)	74,5 (10,0)	< 0,001[a,b]
Hemoglobina (g/dl), media (DE) (n = 218)	13,6 (1,7)	14,1 (1,6)	14,2 (1,5)	< 0,001[a,b]
Glucemia en ayunas (mg/dl), media (DE) (n = 224)	152,8 (42,2)	135,2 (37,2)	139,1 (50,0)	< 0,001[a,b]
HbA1c (%), media (DE) (n = 188)	7,61 (1,18)	7,12 (0,94)	7,14 (0,99)	< 0,001[a,b]
TFGe (ml/min/1,73 m^2), media (DE) (n = 225)	60,2 (20,2)	58,5 (20,9)	58,8 (21,2)	0,01[a]
Ácido úrico (mg/dl), media (DE) (n = 188)	6,20 (1,41)	5,79 (1,30)	5,70 (1,26)	< 0,001[a,b]
Magnesio (mg/dl), media (DE) (n = 138)	1,61 (0,27)	1,76 (0,25)	1,79 (0,27)	< 0,001[a,b]
CPC (mg/g), mediana (RIC) (n = 152)	156 (80-380)	156 (90-370)	150 (90-407)	0,320
CPC basal < 300 mg/g, mediana (RIC) (n = 132)	156 (80-380)	159 (90-370)	150 (90-407)	0,119
CPC basal ≥ 300 mg/g, mediana (RIC) (n = 49)	750 (390-1.410)	520 (270-950)	440 (230-700)	0,001[a,b]
CAC (mg/g), mediana (RIC) (n = 108)	82 (28-253)	50 (18-210)	50 (17-180)	< 0,001[a,b]
EFNa (%), mediana (RIC) (n = 78)	1,07 (0,76-1,63)	1,34 (0,93-1,82)	1,29 (0,92-1,96)	0,002[a,b]
Glucosuria (mg/dl), mediana (RIC) (n = 201)	0 (0-150)	1.000 (500-1.000)	1000 (500-1.000)	< 0,001[a,b]

CAC: cociente albúmina/creatinina en orina; CPC: cociente proteína/creatinina en orina; DE: desviación estándar; EFNa: excreción fraccional de sodio: iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; RIC: rango intercuartílico; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado.
*Prueba de ANOVA; análisis *a posteriori* de Bonferroni.
[a]p < 0,05 inicial frente a 6 meses tras el inicio de iSGLT2.
[b]p < 0,05 basal frente a 12 meses tras el inicio de iSGLT2.
[c]p < 0,05 6 frente a 12 meses tras el inicio de iSGLT2.
Traducida y reproducida con autorización de Oxford University Press en representación de la European Renal Association.
Aviso sobre la traducción: OUP y la European Renal Association no se hacen responsables en modo alguno de la exactitud de la traducción. El licenciatario es el único responsable de la traducción en esta publicación.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Trasplante renal
Tema: Diabetes
Tipo de artículo: Tratamiento. Observacional prospectivo de la vida real
Palabras clave: Trasplante renal. Diabetes mellitus tipo 2 preexistente. Diabetes mellitus postrasplante. Fármacos antidiabéticos. Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2. Control glucémico. Proteinuria. Infección del tracto urinario
NIVEL DE EVIDENCIA: Baja

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil
(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos: alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil.)

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.