



Original

Utilización de ISGLT2 en receptores de trasplante renal sin diabetes mellitus



Use of ISGLT2 in kidney transplant recipients without diabetes mellitus

Pilar Fraile Gómez^{a,b,e,f,*}, Marina López Cano^a, Elena Villanueva Sánchez^{b,e,f}, Alexandra Lizarazo Suarez^b, Silvia Sánchez-Montero^{b,e,f} y Fernanda Lorenzo Gómez^{a,c,d,e}

^a Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

^b Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^c Servicio de Urología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^d Grupo de Investigación Multidisciplinar Renal y Urológico, Instituto de Investigaciones Biomédicas de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España

^e Instituto de Investigaciones Biomédicas de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España

^f Grupo de Investigación Traslacional en Enfermedades Renales y Cardiovasculares (TRECARD), Salamanca, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:
Enfermedad renal crónica
Inhibidores de SGLT2
Proteinuria
Supervivencia del injerto
Trasplante renal

RESUMEN

Introducción: Los receptores de trasplante renal (TR) presentan elevado riesgo cardiovascular y renal. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) han demostrado beneficios cardiovasculares y renales en población con enfermedad renal crónica diabética y no diabética no trasplantada, pero la evidencia en TR es muy limitada. Existe una necesidad clínica no cubierta de intervenciones nefroprotectoras y cardiometabólicas adicionales en trasplantados renales sin diabetes mellitus (DM). El objetivo de este estudio es evaluar la seguridad, función renal y beneficios metabólicos de los iSGLT2 en receptores de TR no diabéticos.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo unicéntrico en 28 receptores de TR sin DM ni DM postrasplante renal del Hospital Universitario de Salamanca tratados con iSGLT2 (2023-2025). Se analizó la evolución de la función renal (Cr, TFGe CKD-EPI, proteína/creatinina en orina [PCR], albúmina/Cr en orina [ACR]), perfil lipídico, electrolitos, HbA1c, inmunosupresión, efectos adversos y rechazo agudo, con seguimiento en los meses 1.º, 6.º y 12.º.

Resultados: La edad media fue $57 \pm 13,03$ años. El 89,3% eran hombres. La indicación principal de iSGLT2 fue proteinuria no nefrótica. El eGFR mostró estabilización tras un descenso inicial. La PCR y la ACR se redujeron significativamente al año. El índice de masa corporal y el colesterol total disminuyeron de forma significativa. No hubo variaciones relevantes en los niveles de inmunosupresores ni incremento de rechazo. La diarrea e infecciones urinarias (7%) fueron los efectos adversos más frecuentes, sin cetoacidosis euglucémica.

Conclusiones: Los iSGLT2 mostraron seguridad aceptable y posible beneficio renometabólico en TR sin DM. Se requieren estudios controlados y mayor seguimiento para consolidar su indicación.

ABSTRACT

Introduction: Kidney transplant (KT) recipients have a very high cardiovascular and renal risk. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (iSGLT2) have demonstrated cardiorenal benefits in non-transplanted populations with chronic kidney disease, both diabetic and non-diabetic, but evidence in KT recipients remains scarce. There is an unmet clinical need for additional nephroprotective and cardiometabolic interventions in KT without diabetes mellitus (DM). We aimed to assess safety, renal function and metabolic effects of SGLT2i in non-diabetic KT recipients.

Keywords:
Chronic kidney disease
SGLT2 inhibitors
Proteinuria
Graft survival
Kidney transplantation

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mpfraile@saludcastillayleon.es (P. Fraile Gómez).

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2026.107449>

Recibido el 16 de noviembre de 2025; Aceptado el 1 de abril de 2026

0025-7753/© 2026 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Methods: Retrospective single-centre observational study including 28 non-diabetic KT recipients (no pre-existing DM or post-transplant DM) from the University Hospital of Salamanca treated with SGLT2i (2023-2025). We analysed renal function trajectories (serum creatinine, eGFR CKD-EPI, urine protein/creatinine ratio [PCR] and urine albumin/creatinine ratio [ACR]), lipid profile, electrolytes, HbA1c, immunosuppression, adverse events and acute rejection, with follow-up at 1, 6 and 12 months.

Results: Mean age at SGLT2i initiation was 57 ± 13 years; 89,3% were men. The main indication was non-nephrotic proteinuria. After an initial eGFR decline, renal function subsequently stabilised. PCR and ACR decreased significantly at one year. Body mass index and total cholesterol also declined. There were no clinically relevant changes in immunosuppressant levels and no increase in rejection episodes. Diarrhoea and urinary tract infections (7%) were the most frequent adverse events, without euglycaemic ketoacidosis.

Conclusions: SGLT2i therapy showed acceptable safety and a possible reno-metabolic benefit in non-diabetic KT recipients. Controlled trials with longer follow-up are required to determine the robustness of this indication.

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud mundial que afecta a 1 de cada 7 adultos en el mundo (~850 millones en el mundo). Estas cifras aumentan, progresivamente, debido al envejecimiento poblacional y a los factores de riesgo relacionados. Asocia una alta morbilidad cardiovascular, incluso tras el trasplante, y es la octava causa de muerte en España¹.

El trasplante renal es el tratamiento de elección de los pacientes con ERC avanzada, con importantes ventajas en términos de supervivencia y calidad de vida en comparación con la diálisis. La muerte, con injerto funcionante, es la principal causa de pérdida del injerto en los receptores de trasplante renal y una de las principales causas de mortalidad es la cardiovascular, especialmente a partir del primer año tras el trasplante^{2,3}. Son factores de riesgo cardiovascular previos al trasplante: la edad avanzada, la diabetes mellitus (DM) pretrasplante, el tiempo en diálisis, el tabaquismo activo, la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión arterial o el sexo masculino. Tras el trasplante aumentan el riesgo cardiovascular, la DM postrasplante renal, el uso de anticalcineurínicos o esteroides, la existencia de disfunción del injerto, la proteinuria o la enfermedad mineral ósea¹⁻³.

Existen tratamientos farmacológicos que pueden prevenir el desarrollo, ralentizar la progresión y reducir las complicaciones sistémicas secundarias a la ERC: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II), antagonistas del receptor mineralocorticoide e inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2)⁴⁻¹⁰.

Los iSGLT2 han demostrado beneficios metabólicos (pérdida de 2-3 kg de peso, ligera disminución de presión arterial [3-5 mmHg], o mejoría del control glucémico en diabéticos), beneficios renales en pacientes con y sin DM (disminución de la progresión de ERC, del riesgo de deterioro renal sostenido, de la albuminuria y proteinuria, y retraso en la entrada en terapia renal sustitutiva) y cardiovasculares (reducción de la hospitalización por insuficiencia cardíaca, mortalidad cardiovascular o episodios cardiovasculares mayores)⁵⁻¹¹. Actualmente, la canagliflozina, la dapagliflozina, la empagliflozina y la ertugliflozina son los 4 iSGLT2 aprobados por la FDA. Las 3 grandes indicaciones actuales de los iSGLT2 son: ERC albuminúrica diabética y no diabética, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida o preservada o DM2 con alto riesgo cardiovascular o de nefropatía⁵⁻¹¹.

Estos efectos beneficiosos de los iSGLT2 no parecen basarse exclusivamente en la modulación de la glucemia, sino en una combinación de mecanismos hemodinámicos, tubuloglomerulares, metabólicos e inmunoinflamatorios que convergen en minimizar la hiperfiltración, reducir la presión intraglomerular y mejorar el manejo tubular de sodio^{12,13}. El conjunto de estos efectos ha llevado a considerar a los iSGLT2 como fármacos cardiorrenales, aparte del ámbito tradicional de control glucémico¹¹.

A pesar de que los pacientes trasplantados renales, según las guías KDIGO, deben considerarse como pacientes con ERC, independientemente del filtrado glomerular (FG) que presenten, los iSGLT2 no se

han estudiado suficientemente en esta población². La evidencia en pacientes con trasplante renal continúa siendo escasa, fragmentada, y especialmente limitada en receptores sin DM⁴⁻¹⁰, ya que los grandes ensayos pivotaes excluyeron de forma sistemática a esta población. En el contexto del trasplante, los iSGLT2 podrían, en teoría, modular la hiperfiltración adaptativa del injerto, mejorar la gestión del volumen, favorecer la pérdida de peso y reducir la inflamación crónica asociada al tratamiento inmunosupresor. Del mismo modo, cabría esperar que la acción natriurética y el reajuste de la retroalimentación tubuloglomerular atenuaran los mecanismos patogénicos implicados en el deterioro progresivo del injerto a medio y largo plazo.

Frente a esto, persisten incertidumbres específicas: seguridad en relación con la aparición de infecciones del tracto urinario (ITU) o fúngicas en pacientes inmunodeprimidos, disminución de volumen, interacción farmacocinética con los inmunosupresores, riesgo de cetoadicidosis e impacto real sobre el FG en un injerto vascularizado con perfil hemodinámico singular¹⁴⁻²⁰.

En este escenario, generar evidencia del mundo real en trasplantados sin DM resulta especialmente pertinente. Los estudios observacionales unicéntricos, pese a la limitación de tamaño muestral, son útiles para caracterizar patrones de seguridad, tolerabilidad y evolución de variables intermedias, y constituyen el primer escalón imprescindible antes de plantear registros multicéntricos o ensayos pragmáticos¹¹⁻¹⁹. Con este objetivo surge nuestro trabajo, que pretende analizar el empleo de los iSGLT2 en pacientes trasplantados renales sin DM, para evaluar su seguridad, tolerabilidad, evolución de la función renal del injerto, los parámetros metabólicos y cardiovasculares asociados, que aún no han sido suficientemente estudiados.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y unicéntrico basado en la revisión de datos clínicos anonimizados de pacientes receptores de trasplante renal del Hospital Universitario de Salamanca (España). Los pacientes habían sido tratados previamente con iSGLT2 en el contexto de la práctica clínica habitual, sin intervención investigadora en la indicación terapéutica ni en la exposición al fármaco, antes de la aprobación del estudio por el CEIm. El presente estudio se limitó al análisis retrospectivo de los datos recogidos en la historia clínica.

Se incluyó a pacientes adultos (≥ 18 años), sin diagnóstico previo de DM, tratados con un iSGLT2 entre 2023 y 2025. El inicio del tratamiento con iSGLT2 se realizó según la práctica clínica habitual, indicado por el nefrólogo responsable en función del perfil clínico del paciente. Aunque los iSGLT2 están indicados en ERC y los trasplantados renales son por definición pacientes con ERC, los pacientes con trasplante renal han sido excluidos de forma sistemática de los ensayos clínicos pivotaes, por lo que su uso en esta población no está actualmente aprobado en España y se considera fuera de indicación (*off-label*). En este contexto, la indicación se basó en una valoración individualizada del balance riesgo-beneficio. Se excluyó a los pacientes menores de 18 años, con trasplante

multiorgánico, diagnosticados de DM o con DM postrasplante previo al inicio del tratamiento con iSGLT2, o sin seguimiento clínico tras el inicio del iSGLT2.

Se recogieron variables demográficas, antropométricas y clínicas, incluyendo la etiología de la ERC, comorbilidades y tipo de terapia renal sustitutiva previa. Del trasplante se registraron la fecha, tipo y edad del donante, función renal al alta y régimen inmunosupresor (inducción y mantenimiento).

Del tratamiento con iSGLT2 se consignaron la fecha de inicio, tipo de fármaco y motivo de prescripción. Se evaluaron los parámetros de función renal y proteinuria (creatinina sérica, tasa de filtrado glomerular estimado [TFGe], cociente proteína/creatinina en orina [PCR] y cociente albúmina/creatinina en orina [ACR], proteinuria y albuminuria de 24 h) en los 12 y 6 meses previos y durante el seguimiento (meses 1.º, 6.º y 12.º). Se incluyeron también variables hemodinámicas y metabólicas (peso, presión arterial, electrolitos, glucosa, hemoglobina glicosilada [HbA1c], perfil lipídico, albúmina sérica, hemoglobina), niveles de tacrólimus, dosis de prednisona y tratamientos concomitantes (IECA, ARA-II, ARN y diuréticos).

Se establecieron como criterios de suspensión de iSGLT2: situaciones que aumentaban el riesgo de cetoacidosis o disminución de volumen, deterioro agudo de la función renal (descenso del FG > 30%), o infecciones urinarias/genitales complicadas.

Como variables de seguridad se registraron los episodios adversos (infecciones urinarias, micosis genitales, hipoglucemia, fracaso renal agudo, poliuria, diarrea, ingresos hospitalarios) y la suspensión temporal o definitiva del fármaco. Además, se documentaron la aparición de anticuerpos donante específicos (ADS) *de novo*, los episodios de rechazo, la pérdida del injerto y los fallecimientos.

El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics versión 28. Se describieron las variables cualitativas con frecuencias y porcentajes. Para comprobar la normalidad de los datos, se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk. Según la distribución, se expresaron los resultados como media $\pm$ desviación estándar (DE) (si eran paramétricos) o mediana (rango intercuartílico [RIQ]) (si no lo eran). Para comparar los valores antes y después del tratamiento (inicio y 12 meses), se usó la prueba de Wilcoxon para datos no paramétricos y la prueba t de Student para datos paramétricos. Se consideró que había diferencias significativas si $p < 0,05$. Para analizar cambios a lo largo del tiempo, se aplicó la prueba de Friedman (no paramétricos) o ANOVA para medidas repetidas (paramétricos). Si la ANOVA mostraba diferencias significativas, se hicieron comparaciones por pares con corrección de Bonferroni. Además, se comprobó el supuesto de esfericidad con la prueba de Mauchly y, si no se cumplía, se aplicó la corrección de Greenhouse-Geisser.

Resultados

Se incluyeron 28 receptores de trasplante renal. La hemodiálisis fue la terapia renal sustitutiva más prevalente previa al trasplante (57,1%), seguida de la diálisis peritoneal (28,6%). El 14,3% se trasplantaron desde la consulta de ERC avanzada.

El 82,2% eran receptores de donante cadáver: el 17,9% procedían de donantes renales de vivo, el 78,6% eran fallecimientos por muerte encefálica y el 3,6% procedentes de donantes en asistolia.

La edad media de los receptores renales incluidos en el estudio fue de $57 \pm 13,03$ años; el 89,3% eran varones.

El basiliximab fue el inmunosupresor más utilizado en la inducción (69,2%) frente a la timoglobulina (26,9%) y el OKT3 (3,38%). Como inmunosupresión de mantenimiento: el 100% tenían corticoides, el 76,9% micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico, el 80,8% anticalcineurínicos, de los que el tacrólimus fue el más prevalente (73,1%), e inhibidores de mTOR en el 7,7%.

El motivo principal de prescripción de iSGLT2 fue la existencia de proteinuria no nefrótica o preservar la función renal. Dapagliflozina (10 mg) fue el iSGLT2 más empleado (89,3%) frente a empagliflozina

(10 mg) (10,7%). El tiempo transcurrido desde el trasplante renal hasta el inicio del iSGLT2 fue de $9,33 \pm 9,15$ años. Recibían tratamiento antihipertensivo con IECA o ARA-II el 57,2% y con bloqueadores de los receptores de aldosterona el 60,7%. En el momento del trasplante el 55% de los receptores tenían sobrepeso u obesidad. Las características basales de la población estudiada se resumen en la [tabla 1](#).

No hubo descenso significativo entre el valor basal y a los 12 meses en la PAS ni en la PAD. Sin embargo, el IMC sí mostró diferencias estadísticamente significativas entre los distintos puntos temporales, que revelaba un descenso significativo del IMC entre la medición basal y la realizada a los 12 meses ($27,55 \pm 5,24$ vs. $26,20 \pm 3,40$, $p < 0,05$), así como entre los 6 y los 12 meses ($p < 0,05$), lo que indica una tendencia a la reducción del IMC durante el seguimiento.

Se observó un descenso significativo del colesterol total ($150,75 \pm 36,2$ basal vs. $131,10 \pm 35,39$ mg/dl a los 12 meses; $p < 0,05$). No se objetivaron modificaciones significativas en los valores de los siguientes iones: sodio, potasio, magnesio ni calcio. Tampoco de la HbA1c o hemoglobina ($p > 0,05$).

Respecto a la función renal, se constató un descenso de la TFGe al mes, no significativo, con recuperación y estabilización posterior ([tabla 2](#) y [fig. 1](#)).

Sin embargo, se objetivó una disminución significativa de la albuminuria (ACR), de la proteinuria (PCR), proteinuria y albuminuria en orina de 24 h, $p < 0,05$ ([figs. 2-3](#)).

Los niveles de tacrólimus permanecieron estables al comparar el basal ($6,48 \pm 2,42$ ng/mL) con el de los 12 meses ($7,81 \pm 2,42$ ng/mL; $p > 0,05$). En cuanto a seguridad, la diarrea fue el efecto adverso más frecuente (26,3%); el 7,7% presentó infección urinaria y el 7,7% insuficiencia renal aguda ([tabla 3](#)).

No se registraron episodios de hipoglucemia ni de cetoacidosis. Del total, 2 pacientes fallecieron durante el seguimiento por causas no atribuibles al fármaco; 3 pacientes requirieron ingreso hospitalario; solo uno se relacionó con disfunción del injerto y 2 pacientes desarrollaron ABMR a los 6 meses, con ADS *de novo*.

Discusión

En este estudio observacional unicéntrico de receptores de trasplante renal sin DM2 tratados con iSGLT2 en práctica clínica real, se observó una reducción significativa del IMC, colesterol total y una mejora consistente de la proteinuria y albuminuria, con estabilización de la función renal. Estos resultados son coherentes con el creciente cuerpo de evidencia que señala que el beneficio de los iSGLT2 no depende exclusivamente del control glucémico, sino de mecanismos hemodinámicos y tubuloglomerulares extrapolables a múltiples poblaciones con riesgo cardiovascular⁵⁻¹¹.

Los trasplantados renales son, por definición, pacientes con ERC. Además, la prevalencia de daño renal en estos pacientes es elevada. En nuestra cohorte, el 53,6% tenía ERC estadio 3.

Debe señalarse que, aunque los iSGLT2 están indicados en ERC, los receptores de trasplante renal fueron excluidos de los ensayos clínicos pivotales⁵⁻⁹, por lo que su uso en esta población se considera actualmente fuera de indicación. Su uso, en receptores de trasplante renal, sigue estando escasamente estudiado. La evidencia disponible, basada principalmente en estudios observacionales y revisiones sistemáticas, indica que los iSGLT2 podrían reducir la proteinuria y estabilizar la función del injerto, con un perfil de seguridad aceptable, incluso en pacientes no diabéticos^{21,22}. Desde un punto de vista fisiopatológico, esto proporciona una base razonable para el uso de iSGLT2 en esta población, ya que los mecanismos de acción de estos fármacos (incluyendo la modulación de la retroalimentación tubuloglomerular y la reducción de la presión intraglomerular) son potencialmente aplicables al injerto renal. En este sentido, los resultados de nuestro estudio deben interpretarse como evidencia de vida real que apoya la posible utilidad de estos fármacos en receptores de trasplante renal seleccionados, aunque la au-

Tabla 1

Estratificación de los pacientes según FG, ACR, PCR, y principales características basales

FG (ml/min/1,73 m ²)	Prevalencia % (n)	Variables basales	Valor
< 15	0 (0)	Creatinina (mg/dL)*	1,82 ± 0,58
15-29	21,4 (6)	TFGe (ml/min/1,73m²)*	43,96 ± 3,44
30-59	53,6 (15)	Aclaramiento de creatinina (ml/min)**	78,36 [42,62-113,07]
60-89	21,4 (6)	PCR (mg/g)*	1.060 ± 1.000
> 90	3,6 (1)	Proteinuria 24 h (mg/24 h)**	1.060 [670-1.530]
ACR (mg/g)	Prevalencia % (n)	ACR (mg/g)**	422,58 [131,4-12.076,86]
< 30	0 (0)	Albuminuria 24 h (mg/24 h)**	450 [450-775]
30-300	44,4 (13)	IMC (kg/m²)*	27,55 ± 5,24
> 300	55,6 (15)	Niveles tacrólimus (ng/mL)*	6,48 ± 2,42
PCR (mg/g)	Prevalencia (n)	PAS (mmHg)*	142,64 ± 20,56
< 200	7,14 (2)	PAD (mmHg)*	82,43 ± 11,06
200-500	42,86 (12)	Colesterol total (mg/dL)*	150,75 ± 36,2
> 500	50 (14)	HbA1c (%)*	5,95 ± 1

ACR: ratio albúmina/creatinina en orina; FG: filtrado glomerular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PCR: ratio proteínas/creatinina en orina; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado.

* Variables paramétricas expresadas como media ± DE.

** Variables no paramétricas expresadas como mediana ± [RIC].

Tabla 2

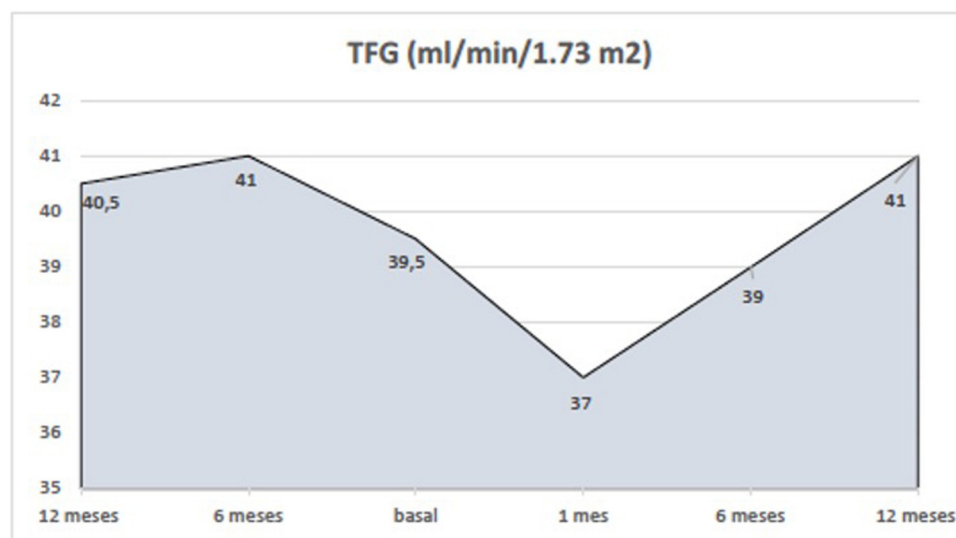
Evolución del perfil renal

Variable	12° mes pre	6° mes pre	Basal	1° mes post	6° mes post	12° mes post	p
Creatinina (mg/dL)*	2,96 ± 2,68	2,26 ± 1,55	1,82 ± 0,58	1,97 ± 0,60	2 ± 0,64	2,21 ± 1,1	> 0,05 (b)
TFGe (ml/min/1,73 m ² *)	40,5 ± 76	41 ± 81	39,5 ± 18,17	37 ± 42	40,35 ± 15,27	41 ± 73	> 0,05 (b)
Aclaramiento creatinina (mL/min)**	46,7 [24,27-113,89]	81 [52-145]	79,88 [42,62-113,1]	76,27 [59,35-109,62]	83,02 [43,1-110,04]	60,48 [35,8-106,67]	> 0,05 (d)
PCR (mg/g)**	310 [170-520]	395 [230-650]	760 [320-1480]	730 [490-1680]	477 [370-1190]	451 [220-1380]	< 0,05 (d)
Proteinuria (g)/24 h**	0,57 [0,34-0,88]	0,62 [0,41-1,02]	1,06 [0,67-1,53]	1,08 [0,73-1,9]	0,83 [0,59-1,3]	0,57 [0,41-1,4]	< 0,05 (d)
ACR (mg/g)**	114,18 [36,54-251,82]	172,5 [59,25-278]	422,58 [131,4-1207,8]	325 [125-604]	202,5 [106,5-549,5]	175,04 [68,13-532,73]	< 0,05 (d)
Albuminuria (mg)/24 h**	203 [88-299]	274 [99,75-507,5]	450 [181-775]	474 [303-1087]	371 [143-684]	240 [111-677]	< 0,05 (d)
Diuresis (mL)*	2.489 ± 700	2.500 ± 525	2.727,78 ± 1.194,08	2.487 ± 704,21	2.609 ± 732,68	2.386 ± 974,19	> 0,05 (b)

ACR: ratio albúmina/creatinina en orina; PCR: ratio proteínas/creatinina en orina; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado.

* Variables paramétricas expresadas como media ± DE.

** Variables no paramétricas expresadas como mediana ± [RIC].

**Figura 1.** Evolución de la TFG a lo largo del seguimiento tras la introducción de iSGLT2.

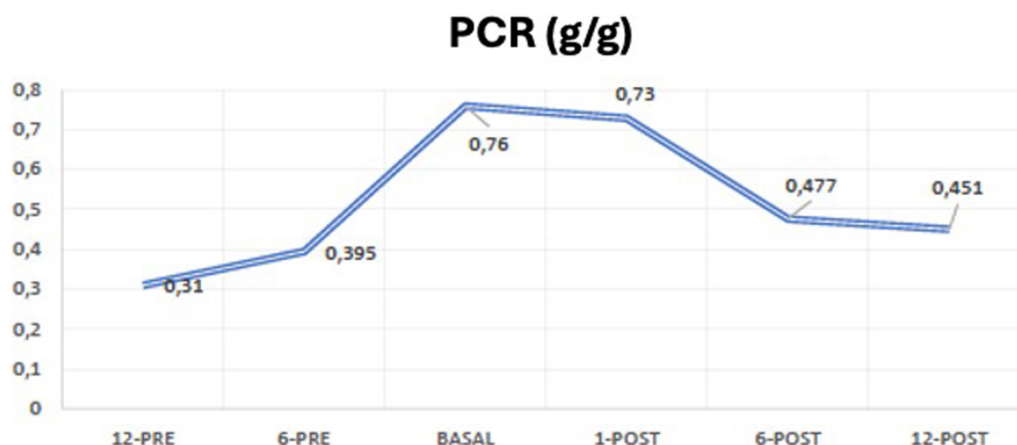


Figura 2. Evolución del cociente proteína/creatinina (PCR, g/g) tras el inicio de iSGLT2.

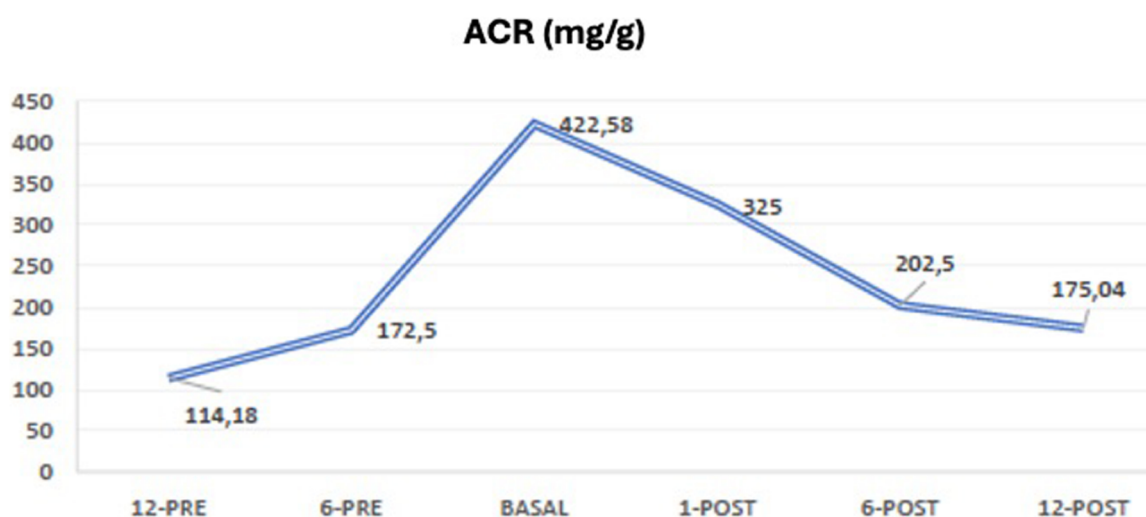


Figura 3. Evolución del cociente albúmina/creatinina en orina (ACR, mg/g) tras el inicio de iSGLT2.

Tabla 3

Efectos adversos de los iSGLT2 durante el seguimiento

Efecto adverso	% (n)
Infección del tracto urinario	7,7 (2)
Micosis genital	0 (0)
Diarrea	26,3 (6)
Fracaso renal agudo	7,7 (2)
Hipoglucemia	0 (0)
Poliuria	0 (0)

sencia de ensayos clínicos específicos limita la extrapolación directa de la evidencia.

La fisiopatología del injerto vascularizado tiene particularidades que permiten hipotetizar un beneficio de los iSGLT2 en riñones trasplantados incluso mayor que en riñón nativo. La hiperfiltración adaptativa tras el trasplante es un fenómeno bien descrito, en especial, en injertos procedentes de donante fallecido y con tiempos de isquemia prolongada, y su presencia es mayor cuando existe masa renal efectiva subóptima, con relación al tamaño corporal del receptor^{17,19,23}. Además, la arteriopatía aferente inducida crónicamente por anticalcineurínicos, en nuestro caso más del 80% de los receptores incluidos los recibían, condiciona la disfunción de la retroalimentación tubuloglomerular, vasoconstricción preferente de la arteriola aferente no regulada y pérdidas

progresivas de la autorregulación glomerular²³⁻²⁶. A pesar del posible efecto de los anticalcineurínicos sobre la autorregulación glomerular, la respuesta observada indica la persistencia de un mecanismo funcional de retroalimentación tubuloglomerular en estos pacientes. En este contexto, los iSGLT2 contrarrestan dicha disregulación, restauran la señal de la mácula densa y ejercen un efecto hemodinámico protector sobre el injerto.

En nuestra población, constatamos un descenso inicial del FG tras la prescripción de iSGLT2, efecto esperado y hemodinámico, no patológico, debido a la vasoconstricción de la arteriola aferente por retroalimentación tubuloglomerular, lo que reduce la presión intraglomerular. Este descenso suele ser leve (<10%), transitorio y se asocia con un efecto nefroprotector a largo plazo. Solo se considera clínicamente relevante si la caída supera el 30% del basal, debiéndose ajustar o suspender el tratamiento. A pesar del descenso transitorio en el FG, no tuvimos que suspender en ningún paciente el iSGLT2.

En los pacientes con trasplante renal, la proteinuria > 500 mg/día se considera clínicamente significativa y se asocia con un mayor riesgo de deterioro funcional del injerto, aparición de lesiones estructurales y aumento de la morbimortalidad cardiovascular. Su reducción ha demostrado enormes beneficios y fue en nuestro estudio la principal causa de indicación de iSGLT2 junto con la preservación de la función renal. Diversos tratamientos ralentizan la progresión de la ERC, especialmente en presencia de proteinuria. Los IECA y ARA-II constituyen la piedra angular del tratamiento, con efectos comprobados en la reducción de la

proteinuria y preservación de la función renal. Aunque los IECA/ARA-II constituyen la base del tratamiento antiproteinúrico, en nuestra cohorte solo el 57% de los pacientes los recibían. La no utilización en el resto de los pacientes se debió a contraindicaciones o limitaciones clínicas frecuentes en la población trasplantada, como hiperpotasemia, hipotensión o deterioro de la función renal en el contexto de tratamiento concomitante con anticalcineurínicos. Además, un porcentaje relevante de los pacientes recibía antagonistas del receptor mineralocorticoide, que también ejercen efecto antiproteinúrico. En nuestra serie, dapagliflozina fue el iSGLT2 más prescrito, debido a que fue el primer iSGLT2 aprobado en ERC no diabética en España.

En pacientes trasplantados renales, la reducción de la proteinuria, especialmente de la albuminuria, reduce el riesgo cardiovascular y mejora el pronóstico renal, por lo que su control es clave. En nuestra población, se constató disminución significativa de la proteinuria y la albuminuria. Esta disminución podría mejorar la supervivencia, aunque se requiere un seguimiento más prolongado para confirmarlo. Desde una perspectiva fisiopatológica, este punto es crucial: la albuminuria y proteinuria no es aquí solamente un marcador, sino una traducción de disfunción de presión glomerular y estrés epitelial.

En el presente trabajo, la estabilidad del FG y la reducción de la albuminuria aportan una señal fisiopatológicamente coherente con el efecto de la reducción de hiperfiltración glomerular descrito para los iSGLT2^{10,19}. Nuestros resultados señalan un posible beneficio de los iSGLT2 en receptores de trasplante renal seleccionados, aunque no permiten recomendar una extensión generalizada de su uso en esta población en ausencia de ensayos clínicos específicos.

Un elevado porcentaje de nuestros pacientes presentaban sobrepeso u obesidad. Esta elevada prevalencia en la población con trasplante renal se debe a una combinación de factores fisiológicos, farmacológicos y conductuales, muchos de ellos propios del proceso postrasplante: uso de corticoides e inmunosupresores, recuperación del apetito tras el trasplante, reducción de la actividad física, factores metabólicos preexistentes y ausencia de seguimiento nutricional estructurado. El tratamiento con iSGLT2 conllevó una reducción del IMC significativo, lo que implica beneficios significativos tanto renales como cardiovasculares, al disminuir la hiperfiltración glomerular, la proteinuria y mejorar el perfil lipídico. Aunque no se demostró un impacto directo sobre la supervivencia del injerto y del paciente por el periodo de seguimiento a 12 meses, el control del peso es fundamental en esta población.

La reducción del colesterol, especialmente del LDL, aporta beneficios cardiovasculares y renales, al disminuir el riesgo de aterosclerosis, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca, y la progresión de la ERC¹⁻³. En trasplantados, en los que la dislipidemia es común por la inmunosupresión, su control puede mejorar la supervivencia del injerto y reducir los episodios cardiovasculares, que son una de las principales causas de morbilidad en esta población. En nuestro estudio, se observó una reducción significativa del colesterol total y una tendencia a la baja en LDL y triglicéridos, que podría confirmarse con un seguimiento más prolongado.

Tanto el descenso del IMC como del colesterol total añaden un beneficio cardiometabólico adicional potencialmente relevante en el contexto de riesgo cardiovascular residual persistente tras el trasplante¹⁻³.

Aunque el uso de iSGLT2 puede asociarse a infecciones urinarias y genitales, especialmente en pacientes inmunodeprimidos, los estudios de Halden¹¹ y Lim¹⁴ reflejan que no se registraron aumentos significativos de ITU graves y nuestra experiencia lo corrobora. Su buena tolerancia y baja tasa de efectos adversos en nuestro estudio se relaciona con una prescripción individualizada, no llevada a cabo en pacientes con factores de riesgo de ITU, y al seguimiento estrecho.

No se han observado interacciones relevantes entre los iSGLT2 y los inmunosupresores habituales, como tacrólimus, ciclosporina o micofenolato, en concordancia con nuestra serie^{12,14,18}. En nuestro estudio, los niveles de tacrólimus se mantuvieron estables y no se registraron episodios de rechazo ni aparición de ADS achacables al empleo de iSGLT2, lo

que respalda la seguridad inmunológica del tratamiento con iSGLT2 en pacientes trasplantados.

El presente estudio presenta varias limitaciones que deben considerarse en la interpretación de los resultados. En primer lugar, se trata de un estudio observacional retrospectivo y unicéntrico, sin grupo comparador, lo que limita la capacidad para establecer relaciones causales y aumenta el riesgo de sesgo por indicación.

En segundo lugar, el tamaño muestral es reducido, lo que limita la potencia estadística y la capacidad para detectar diferencias en variables secundarias o efectos adversos poco frecuentes.

En tercer lugar, existe la posibilidad de confusión residual derivada de tratamientos concomitantes, especialmente el uso de IECA/ARA-II, o antagonistas del receptor mineralocorticoide, así como posibles ajustes en la inmunosupresión durante el seguimiento.

En cuarto lugar, el análisis estadístico se basa fundamentalmente en comparaciones intraindividuo, sin ajuste multivariante ni modelos longitudinales avanzados, lo que puede limitar la precisión de las estimaciones.

Por último, el periodo de seguimiento, aunque suficiente para evaluar variables intermedias, es limitado para analizar desenlaces clínicos duros, como la supervivencia del injerto o del paciente.

Conclusiones

En esta cohorte de receptores de trasplante renal sin diabetes, el tratamiento con iSGLT2 se asoció a una reducción significativa de la proteinuria/albuminuria y a una estabilización de la función renal a lo largo del seguimiento. Asimismo, se observó una reducción del IMC y del colesterol total, sin impacto relevante sobre la presión arterial ni aparición de efectos adversos graves.

Desde una perspectiva de práctica clínica, los resultados aportan una señal clara para considerar la utilización de iSGLT2 como intervención plausible en receptores de trasplante renal sin diabetes, con supervisión estrecha. La horquilla razonable de aplicación clínica parece ser pacientes estables, sin hipovolemia y sin infecciones activas. Nuestra experiencia refuerza esta lectura. Se requieren estudios prospectivos y ensayos clínicos específicos en población trasplantada para confirmar estos resultados.

Contribución de los autores

Pilar Fraile Gómez: Concepción, diseño del estudio, revisión crítica artículo y aprobación definitiva de la versión que se presenta.

Marina López Cano: adquisición de datos, análisis e interpretación de los mismos, elaboración del borrador del artículo.

Elena Villanueva Sánchez: adquisición, análisis e interpretación de datos.

Alexandra Lizarazo Suaáñez: concepción, diseño del estudio, revisión crítica del contenido intelectual.

Silvia Sánchez Montero: adquisición, análisis e interpretación de datos.

Fernanda Lorenzo Gómez: revisión crítica del contenido intelectual, aprobación definitiva de la versión que se presenta.

Declaración de ética

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación con Medicamentos (CEIm) (Código de Referencia CEIm: PI 2024 09 1731-TFG). El CEIm aprobó el estudio retrospectivo de datos clínicos correspondientes a pacientes tratados previamente en la práctica clínica habitual, iniciada antes de la aprobación del estudio, sin intervención investigadora en la indicación terapéutica ni en la exposición al fármaco. El estudio se basó en la revisión de datos clínicos anonimizados, sin implicar ninguna intervención adicional sobre los pacientes ni modifica-

ción de la práctica clínica. Por este motivo, el CEIm autorizó la exención de consentimiento informado individual.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Bibliografía

- Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, et al. Chronic kidney disease in Spain: Prevalence and impact of accumulation of cardiovascular risk factors. Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. *Nefrología (Engl Ed)*. 2018;38:606–615, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2018.04.004>.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022;102(5S):S1–S127, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>.
- Wang JH, Skeans MA, Israni AK. Current status of kidney transplant outcomes: dying to survive. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016;23:281–286, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2016.07.001>.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436–1446, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>.
- The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2023;388:117–127, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995–2008, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.
- Solomon SD, McMurray JJ, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2022;387:1089–1098, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295–2306, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>.
- Cherney DZI, Charbonnel B, Cosentino F, et al. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. *Diabetologia*. 2021;64:1256–1267, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-021-05407-5>.
- Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9:22–31, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30369-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30369-7).
- Halden TAS, Kvitne KE, Midtvedt K, et al. Efficacy and safety of empagliflozin in renal transplant recipients with posttransplant diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2019;42:1067–1074, <http://dx.doi.org/10.2337/dc19-0093>.
- Sánchez Fructuoso AI, Bedia Raba A, Banegas Deras E, 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;16:1022–1034, <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfad007>.
- Oliveras L, Montero N, Cruzado JM. Searching in the maze: sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in kidney transplant recipients to improve survival. *Clin Kidney J*. 2023;16:909–913, <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfad045>.
- Lim JH, Kwon S, Jeon Y, et al. The efficacy and safety of SGLT2 inhibitor in diabetic kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2022;106:e404–e412, <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000004228>.
- Lemke A, Brokmeier HM, Leung SB, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for treatment of diabetes mellitus after kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2022;36:e14718, <http://dx.doi.org/10.1111/ctr.14718>.
- Giri K, Dube GK. Is it time to expand the use of SGLT2 inhibitors in kidney transplant recipients? *Kidney Int Rep*. 2025;10:660–662, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2025.01.007>.
- El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant*. 2009;9:527–535, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02519.x>.
- Mahling M, Schork A, Nadalin S, Fritsche A, Heyne N, Guthoff M. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibition in kidney transplant recipients with diabetes mellitus. *Kidney Blood Press Res*. 2019;44:984–992, <http://dx.doi.org/10.1159/000501854>.
- Naesens M, Lerut E, Emonds MP, et al. Proteinuria as a noninvasive marker for renal allograft histology and failure: an observational cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:281–292, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2015010062>.
- Hall IE, Reese PP, Doshi MD, et al. Delayed graft function phenotypes and 12-month kidney transplant outcomes. *Transplantation*. 2017;101:1913–1923, <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000001409>.
- Polychronopoulou E, Bourdon F, Teta D. SGLT2 inhibitors in diabetic and non-diabetic kidney transplant recipients: current knowledge and expectations. *Front Nephrol*. 2024;4:1332397, <http://dx.doi.org/10.3389/fneph.2024.1332397>.
- Anderson E, Shabanowitz S, Jessup K, Allen RB, Chandran M, Yang A. Impact of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on proteinuria in kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2025;39:e70365, <http://dx.doi.org/10.1111/ctr.70365>.
- Hernández D, Caballero A. Kidney transplant in the next decade: strategies, challenges and vision of the future. *Nefrología (Engl Ed)*. 2023;43:281–292, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2022.04.008>.
- Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol*. 2012;2:1303–1353, <http://dx.doi.org/10.1002/cphy.c110041>.
- Oe Y, Vallon V. The pathophysiological basis of diabetic kidney protection by inhibition of SGLT2 and SGLT1. *Kidney Dial*. 2022;2:349–368, <http://dx.doi.org/10.3390/kidneydial2020032>.
- Bröcker V, Schubert V, Scheffner I, et al. Arterial lesions in renal transplant biopsies: prevalence, progression, and clinical significance. *Am J Pathol*. 2012;180:1852–1862, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.01.038>.