

# **EVALUACIÓN DE LA VIABILIDAD, SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA DAPAGLIFOZINA PERIOPERATORIA COMO TERAPIA PREVENTIVA DEL RETRASO DE LA FUNCIÓN DEL INJERTO EN EL TRASPLANTE RENAL**

Trabajo de Fin de grado

Curso 2024-2025



**Autor: Pablo Soler Martínez**

**Tutores: Dr. Armando Coca Rojo  
Dra. Elena Bustamante**

# ÍNDICE

|                            |    |
|----------------------------|----|
| RESUMEN.....               | 3  |
| INTRODUCCIÓN.....          | 4  |
| OBJETIVOS DEL ESTUDIO..... | 7  |
| MATERIAL Y MÉTODOS.....    | 8  |
| A) DISEÑO                  |    |
| B) SUJETOS DEL ESTUDIO     |    |
| C) VARIABLES ESTUDIADAS    |    |
| RESULTADOS.....            | 11 |
| DISCUSIÓN.....             | 15 |
| CONCLUSIONES.....          | 18 |
| BIBLIOGRAFÍA.....          | 19 |

## RESUMEN

**Introducción:** El trasplante renal es el tratamiento de elección en la enfermedad renal terminal. Sin embargo, el retraso en la función del injerto puede comprometer su eficacia. Se trata de una complicación frecuente en el postoperatorio inmediato. La dapagliflozina, un iSGLT2, ha demostrado efectos renoprotectores. Este trabajo valúa su viabilidad, seguridad y eficacia en el contexto perioperatorio del trasplante renal.

**Objetivos:** Se evaluará la aparición de posibles efectos adversos relacionados con el uso de dapagliflozina, así como su influencia sobre la necesidad de diálisis, la función renal al momento del alta, la aparición de hipoglucemias, las infecciones urinarias y el tiempo total de hospitalización. Dada su acción protectora sobre el riñón, esta fármaco podría resultar beneficiosa en el entorno del trasplante renal.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio de cohortes prospectivo con 30 pacientes trasplantados renales que recibirán dapagliflozina de forma perioperatoria. Los resultados se compararán con un grupo control retrospectivo emparejado por características clínicas. Se evaluarán eventos adversos, función renal y complicaciones postoperatorias. El tratamiento se administrará desde antes de la cirugía hasta el séptimo día postoperatorio.

**Resultados:** Se objetivaron infecciones del tracto urinario (ITU) en 10 pacientes (33%) del grupo control y en 8 pacientes (27%) del grupo dapagliflozina ( $p=0.488$ ). La diuresis acumulada a los 7 días fue algo mayor en el grupo tratado (14.7 L vs 11.8 L), aunque sin significación estadística ( $p=0.647$ ). La incidencia de retraso en la función del injerto fue similar en ambos grupos: 12 pacientes (40%) en el grupo control y 11 pacientes (37%) en el grupo tratado con dapagliflozina ( $p=0.791$ ). La estancia hospitalaria mediana fue de 9 días (6–13) en los controles y 10 días (7–12) en el grupo tratado ( $p=0.891$ ).

**Conclusiones:** El uso perioperatorio de dapagliflozina en pacientes trasplantados renales se mostró seguro, sin diferencias significativas en la incidencia de infecciones urinarias ni en el uso de antibióticos respecto a los controles históricos. Las ITUs en el grupo tratado fueron leves o asintomáticas y no implicaron hospitalizaciones prolongadas. No se registraron efectos adversos como hipoglucemia o deshidratación. Aunque la tasa de retraso de la función del injerto fue algo menor con dapagliflozina, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es la presencia de daño renal persistente durante al menos 3 meses, secundario a la reducción lenta, progresiva e irreversible del número de nefronas que hay en el riñón. El filtrado glomerular (FG) es un parámetro crítico a la hora de estadificar el grado de enfermedad renal crónica. Cuando este filtrado glomerular está mínimamente alterado, la mayoría de pacientes se encuentran asintomáticos. Sin embargo, cuando el filtrado glomerular cae por debajo de 30 ml/min es cuando suelen aparecer los síntomas que establecen el síndrome urémico: náuseas, astenia, déficit de concentración, retención hidrosalina con edemas, parestesias, o insomnio entre otros. (García-Maset R, 2022)

A medida que la enfermedad renal progresa, la función renal nativa se va viendo afectada como consecuencia de la destrucción progresiva de las nefronas, que son la unidad funcional del riñón. En situaciones terminales, se culmina con la incapacidad del riñón para mantener la homeostasis del medio interno, por lo que es necesario emplear un tratamiento renal sustitutivo (Sellarés VL, 2023). El tratamiento renal sustitutivo tiene como objetivo reemplazar la función renal, ya que el riñón no es capaz de desempeñar su función por sí mismo. De acuerdo con las características del paciente y su estilo de vida se elegirá la modalidad más adecuada de entre las siguientes: Hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal.

La gran mayoría de estudios constatan que el trasplante de riñón es la mejor terapia renal sustitutiva, ya que aumenta la supervivencia, reduce la morbilidad y mejora la calidad de vida. Sin embargo, los pacientes con edad avanzada sí que tienen mayor riesgo de mortalidad temprana respecto a los que permanecen en diálisis, debido a las complicaciones del trasplante, entre las que se encuentran: infecciones, retraso en la función del injerto, rechazo del injerto, obstrucciones vasculares y toxicidad por inmunosupresores, entre otros. (Shi B, 2023)

La lesión renal aguda es una complicación común en el trasplante renal, pudiendo progresar hasta lo que se conoce como un retraso en la función del injerto. Esta complicación se define como la necesidad de recibir tratamiento renal sustitutivo durante los primeros siete días tras el implante renal. El retraso en la función del injerto (RFI) es una de las complicaciones tempranas más frecuentes en el trasplante de riñón y condiciona la supervivencia del injerto tanto a corto como medio o largo plazo

Existen múltiples factores de riesgo para presentar RFI, todos ellos muy prevalentes en una población con frecuentes pluripatologías y de edad avanzada como los enfermos renales. Entre éstos figuran factores tanto del donante (sexo, edad, peso, tipo de donación, lesión isquémica, señalización inflamatoria), como del receptor (sexo, edad, peso, trasplantes previos, diabetes, número de incompatibilidades HLA), además de otros asociados de forma intrínseca al proceso del trasplante como el tiempo de isquemia fría. La lesión por isquemia-reperfusión es uno de los principales determinantes de esta complicación. Esta lesión es el resultado de un complejo proceso multifactorial en el que están implicados fenómenos de lesión en células

epiteliales del túbulo proximal, disfunción endotelial, diferentes modalidades de muerte celular, que incluyen tanto apoptosis como piroptosis, necroptosis o ferroptosis, así como otros mecanismos proinflamatorios que implican reclutamiento celular o producción de especies reactivas de oxígeno, que contribuyen de forma directa e indirecta mediante la activación de vías de señalización a la exacerbación del proceso inflamatorio y a la muerte celular. (Ponticelli, 2022) (Chenning Li, 2024).

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) son un grupo farmacológico hipoglucemiante que reduce la glucosa en sangre inhibiendo la reabsorción de sodio y glucosa en los túbulos proximales, generando un efecto glucosúrico. Los iSGLT2 actúan como antagonistas específicos de los transportadores de sodio-glucosa 2 (SGLT2 del inglés sodium-glucose co-transporter 2), que son proteínas integrales de membrana que se encuentran principalmente en los túbulos proximales de los riñones. Estos inhibidores se unen a la proteína SGLT2, bloqueando su función e impidiendo la reabsorción de glucosa de la orina de regreso al torrente sanguíneo. La proteína SGLT2 es responsable de la unión covalente de sodio y glucosa en los túbulos proximales de los riñones. A través de esta unión, los inhibidores forman complejos con la proteína SGLT2, impidiendo el transporte activo de glucosa y sodio. Como resultado, la glucosa permanece en el túbulo renal y se excreta del cuerpo, lo que conduce a una disminución de la concentración de glucosa en sangre. (Lihua Ni, 2020)

En diversos estudios se ha visto que además del efecto hipoglucemiante, los iSGLT2 son capaces de proteger los riñones, retrasando la progresión de la insuficiencia renal, mejorando así la calidad de vida de los pacientes. (Heerspink HJL, 2020) (Group, 2022) (Perkovic V, 2019). A su vez, los iSGLT2 han demostrado ralentizar el aumento de la creatinina sérica, la albuminuria y disminuir la incidencia de muerte por enfermedad renal, por lo que tienen efectos beneficiosos en la progresión de las complicaciones renales. Curiosamente, estos efectos protectores renales parecen ser independientes de la eficacia del control de la glucosa. (Lihua Ni, 2020)

Los mecanismos, incluyendo directos e indirectos, por los cuales los iSGLT2 protegen el riñón son los siguientes:

Efectos directos:

- (1) Mejoran la hiperfiltración glomerular. Durante la hiperglucemia, el aumento en la reabsorción de sodio y glucosa por los transportadores SGLT2 en los túbulos proximales altera la retroalimentación túbulo-glomerular, provocando una tensión anormal en las arteriolas glomerulares aferentes, el engrosamiento de la membrana basal y daña los glomérulos. Los iSGLT2 bloquean esta reabsorción excesiva de sodio y glucosa, restaurando la retroalimentación túbulo-glomerular, reduciendo la ultrafiltración glomerular y protegiendo la función renal. (Lihua Ni, 2020)
- (2) Los iSGLT2 reducen el consumo renal de oxígeno al inhibir la reabsorción activa de sodio en los túbulos proximales. (Lihua Ni, 2020)

(3) Reducen la inflamación renal. Cuando hay hiperglucemia, se expresan factores proinflamatorios, de crecimiento y profibróticos, aumentando las especies reactivas de oxígeno en los túbulos proximales. Los iSGLT2 pueden inhibir la expresión de factores proinflamatorios y reducir la inflamación renal. (Lihua Ni, 2020)

Efectos indirectos:

(1) Los iSGLT2 mejoran la glucemia, disminuyendo de forma indirecta el daño glucotóxico asociado a la misma en el riñón. (Lihua Ni, 2020)

(2) Mejoran la presión arterial. En estados de hipertensión, la capacidad de autorregulación de los vasos renales disminuye. (Lihua Ni, 2020) (Gupta R, 2023)

(3) Los iSGLT2 disminuyen los niveles de ácido úrico, disminuyendo así la probabilidad de formar cristales y que estos se depositen en el riñón. (Lihua Ni, 2020) (Akbari A, 2022)

(5) Los SGLT2i aumentan el nivel de glucagón. El glucagón puede dilatar los vasos sanguíneos y aumentar el flujo sanguíneo renal, la filtración renal y la excreción de electrolitos, manteniendo así la función renal. (Lihua Ni, 2020) (Zhu X, 2021)

En cuanto a la lesión por isquemia-reperfusión, hay diversos estudios preclínicos que muestran que los iSGLT2 son efectivos en su prevención en distintos órganos. Se ha comprobado como dapagliflozina es capaz de reducir la inflamación y mejorar la autofagia de células epiteliales humanas cultivadas del túbulo proximal. Estos fármacos son capaces de regular la producción y liberación de citocinas proinflamatorias, lo que sustentaría la hipótesis de que los iSGLT2 pueden reducir el proceso inflamatorio desencadenado en la lesión por isquemia-reperfusión. (Qifeng Wang, 2022). En otro modelo murino sobre isquemia-reperfusión renal se comprobó como dapagliflozina protegía la función renal mediante la activación de la vía de señalización de la fosfatidilinositol 3-quinasa-proteínaquinasa B (PI3K-AKT), inhibiendo la apoptosis celular y promoviendo la proliferación y la autofagia a través de la proteína morfogenética ósea 4 (BMP4). (Qiuxiao-Zhu, 2024). En otro estudio, empagliflozina disminuía los niveles séricos de creatinina y urea, atenuando el daño tubular, reduciendo la expresión de citocinas proinflamatorias renales e inhibiendo la apoptosis en riñones lesionados. Además, empagliflozina aumentó la fosforilación de la glucógeno sintasa quinasa renal 3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ). Numerosos estudios han demostrado que la fosforilación de GSK-3 $\beta$  (lo que conduce a la inhibición de su actividad) podría tener un efecto protector frente a la lesión por isquemia-reperfusión. (Rey Qifeng, 2022)

Por tanto, planteamos el presente estudio con el fin de estudiar una potencial estrategia preventiva dirigida a minimizar el daño en el injerto renal asociado a la isquemia-reperfusión durante el trasplante renal inmediato. Dapagliflozina, un iSGLT2, ha demostrado efectos nefroprotectores en diversos contextos. (Qifeng Wang, 2022) Evaluar su aplicación en este escenario podría no solo optimizar los resultados del trasplante renal, sino también abrir nuevas vías en el manejo farmacológico para preservar la función del injerto y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## OBJETIVOS

### Objetivo principal:

- Proporción de pacientes que sufrieron cualquier tipo de evento adverso con potencial asociación con la intervención a criterio del clínico responsable del paciente durante el ingreso [Seguimiento: 28 días o alta hospitalaria].

### Objetivos secundarios:

- Proporción de participantes que desarrollaron RFI, definido como necesidad de diálisis por cualquier causa durante los primeros 7 días tras el implante renal [Seguimiento: 7 días].
- Tasa estimada de filtrado glomerular según la ecuación CKD-EPI, medida en el momento del alta hospitalaria [Seguimiento: 28 días o alta hospitalaria]
- Proporción de pacientes que sufrieron un episodio de hipoglucemia, definido como una glucemia en sangre  $<70$  mg/dL, durante los primeros 7 días tras el implante renal [Seguimiento: 7 días].
- Proporción de pacientes que sufrieron un episodio de infección del tracto urinario, definido como clínica sugestiva de infección del tracto urinario (ITU), que incluye fiebre, disuria y/o dolor suprapúbico, piuria y cultivo de orina positivo durante los primeros 7 días tras el implante renal [Seguimiento: 7 días].
- Proporción de pacientes que sufrieron cualquier tipo de evento adverso durante el ingreso [Seguimiento: 28 días o alta hospitalaria].

Tiempo total (días) de estancia hospitalaria de los pacientes [Seguimiento: 28 días].

### Hipótesis del estudio

La administración de dapagliflozina 10 mg por vía oral una vez al día en pacientes sometidos a trasplante renal de donante cadáver es una estrategia viable y segura para la prevención del retraso en la función del injerto en el postoperatorio inmediato. Dado que el trasplante renal de donante cadáver está asociado a un mayor riesgo de retraso en la función del injerto debido a los periodos prolongados de isquemia fría y caliente durante el proceso de obtención e implantación del órgano, el uso de dapagliflozina podría ofrecer un beneficio adicional al mitigar los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en el desarrollo del retraso en la función del injerto.

En particular, se postula que dapagliflozina, un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), podría ejercer un efecto protector mediante la mejora de la hemodinámica renal, la reducción del estrés oxidativo y la modulación del metabolismo energético de las células del injerto. Estos efectos potenciales podrían traducirse en una menor incidencia de retraso en la función del injerto y una mejor función renal del injerto en el momento del alta hospitalaria. Además, se espera que la administración de dapagliflozina sea bien tolerada, sin un aumento significativo de eventos adversos relacionados, como infecciones genitourinarias, hipoglucemias o desequilibrios hidroelectrolíticos, lo que respaldaría su seguridad en este contexto clínico específico.

# MATERIAL Y MÉTODOS

## A) Diseño

Se plantea un estudio de cohortes prospectivo en el que se analizará una muestra de 30 pacientes que recibirán un trasplante renal de donante cadáver en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Estos pacientes serán seleccionados de manera consecutiva, siempre que cumplan con los criterios de inclusión establecidos, no presenten criterios de exclusión, y otorguen su consentimiento informado por escrito, según la normativa vigente sobre ensayos clínicos y protección de datos personales.

La cohorte de estudio estará constituida por los 30 pacientes trasplantados, quienes recibirán dapagliflozina como terapia adyuvante, además del tratamiento inmunosupresor estándar, con el objetivo de evaluar su eficacia en la prevención del deterioro temprano de la función del injerto renal.

Para establecer comparaciones y evaluar la eficacia del tratamiento con dapagliflozina, los resultados obtenidos en esta cohorte serán contrastados con un grupo control retrospectivo, utilizando datos históricos de pacientes trasplantados en los últimos 3 años en el mismo centro hospitalario. Se empleará un ratio 1:1 en la comparación, seleccionando 30 pacientes del grupo control que cumplan criterios clínicos y demográficos similares (como edad, sexo, comorbilidades y características del donante). Este diseño permitirá minimizar posibles sesgos en la comparación entre ambas cohortes.

## B) Sujetos de estudio

### Criterios de Inclusión:

- Edad  $\geq 18$  años.
- Subsidiario de trasplante renal de donante cadáver.
- Capaz de comprender los objetivos del estudio y de otorgar consentimiento informado por escrito.

### Criterios de Exclusión:

- Receptores de trasplante renal de donante vivo.
- Receptores de trasplante multiorgánico (páncreas-riñón o hepato-renal).
- Disfunción hepática severa (GOT o GPT  $\geq 3$  veces por encima del límite superior de la normalidad).
- Neoplasias activas.
- En tratamiento activo con cualquier iSGLT2.

- Alergia conocida a dapagliflozina o cualquier otro iSGLT2 o a alguno de sus excipientes.
- Mujeres embarazadas o lactantes.
- Pacientes que se encuentren participando en un ensayo clínico.
- Individuos incapaces de comprender y de otorgar consentimiento informado por escrito para la realización del estudio.

Tras comprobar que los potenciales participantes cumplen con los criterios de inclusión y exclusión se solicitará el consentimiento informado para su participación por escrito. El estudio se realizará siguiendo los principios éticos englobados en la Declaración de Helsinki. El paciente podrá retirar su consentimiento para la participación en el estudio en cualquier momento, como se detalla en el formulario de consentimiento informado.

Intervención: Se administrará un comprimido de dapagliflozina 10 mg de forma preoperatoria (4-6h antes de la cirugía), seguido de un comprimido de dapagliflozina 10 mg diariamente durante los 7 días siguientes a la realización del trasplante renal.

Los comprimidos de medicación del estudio se administrarán en ayunas. Si el paciente permaneciese intubado en el momento de la administración la dosis de medicación del estudio se suspenderá hasta la extubación. La administración de la medicación del estudio comenzará tras el ingreso urgente del paciente para la realización del trasplante renal. La primera de las ocho dosis de dapagliflozina 10 mg se administrará entre 4 y 6 horas antes del implante. La segunda dosis se administrará a primera hora del día posterior a la cirugía del trasplante (día +1).

Las siguientes seis dosis se administrarán cada 24h durante los días +2 a +7 tras el trasplante (ver Tabla 1 en el anexo). La finalidad de mantener el tratamiento durante el periodo de tiempo mencionado (7 días) es alcanzar y conservar los efectos potencialmente beneficiosos de los iSGLT2 a nivel renal dirigidos a mitigar el daño por hipoxia durante el periodo de riesgo de RFI.

Se realizarán cinco visitas a lo largo del estudio:

- V1, dirigida a comprobar criterios de inclusión/exclusión y recoger información preoperatoria.
- V2 (24h tras la intervención).
- V3 (72h tras la intervención).
- V4 (7 días tras la intervención).
- V5 (28 días o alta hospitalaria).

### C) Variables de estudio:

Parámetros clínicos del receptor: Edad (años), sexo (varón, mujer), etiología de la ERC, tiempo en diálisis previo al trasplante actual, trasplante renal previo, antecedentes de HTA, diabetes, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, enfermedad arterial periférica.

Datos de la donación: Fecha de la extracción, donación en asistolia (sí/no).

Evolución: RFI, Creatinina primer día (mg/dL), Creatinina tercer día (mg/dL), Creatinina séptimo día (mg/dL), Creatinina al alta (mg/dL), Diuresis primeros 7 días (mL), duración de la hospitalización (días).

Complicaciones: Hipoglucemia <70 mg/dL, infección del tracto urinario, resultados de urocultivo, uso de antibioterapia por ITU, otras complicaciones (especificar).

El análisis estadístico descriptivo de variables continuas se informará como media  $\pm$  desviación estándar o mediana y rango intercuartílico dependiendo de si la distribución de las variables es normal o no. Se valorará la normalidad de las variables mediante los test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. Las variables categóricas se informarán como frecuencia y porcentaje. Las características de los pacientes se estudiarán empleando la T de Student o los test de Mann-Whitney y Wilcoxon para variables continuas y el test Chi-cuadrado para variables categóricas. El nivel de significación que se empleará será  $P < 0.05$ . El análisis de datos se realizará mediante el programa informático IBM SPSS Statistics V.20 (IBM, Armonk, NY, USA).

Limitaciones: La raza de los participantes será mayoritariamente caucásica, lo que limitará la extensión de los resultados observados a individuos pertenecientes a otras razas.

Aspectos éticos y de confidencialidad: El estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética y Ensayos Clínicos del centro. El tratamiento de los datos se realizará de forma completamente anonimizada, utilizando únicamente un código asociado al centro reclutador para identificar a los participantes. El estudio se realizará teniendo especial consideración a la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, así como a la ley 41/2002 del 14 de noviembre, que regula la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

## RESULTADOS

Se estudiaron 30 receptores incidentes de trasplante renal de donante cadáver y 30 controles históricos apareados por edad, sexo y número de trasplantes previos. En todos los casos la inducción de la inmunosupresión se realizó con basiliximab y esteroides y el tratamiento de inmunosupresión de mantenimiento consistió en una pauta fija de esteroides y tacrólimus, con micofenolato o everólimus como terapias coadyuvantes.

La Tabla 1 recoge los datos demográficos y clínicos de la muestra estudiada. Pese a la selección de controles, apareada según edad ( $\pm 5$  años), sexo y número de trasplantes previos, observamos múltiples diferencias, con mayores prevalencias en el grupo tratado con iSGLT2 de hipertensión arterial, diabetes mellitus o cardiopatía isquémica, aunque éstas no alcanzaron significación estadística, probablemente debido al limitado tamaño muestral (Tabla 1).

|                                           | Total         | Controles       | Dapagliflozina | P valor |
|-------------------------------------------|---------------|-----------------|----------------|---------|
| N                                         | 60            | 30              | 30             |         |
| Edad <sup>1</sup>                         | 70 (66-75)    | 68.5 (63-75)    | 71 (68-74)     | 0.152   |
| Sexo masculino, n (%)                     | 38 (63.3)     | 19 (63.3)       | 19 (63.3)      | 1       |
| Causa de la ERC                           |               |                 |                | 0.568   |
| NTI, n (%)                                | 13 (21.7)     | 9 (30)          | 4 (13.3)       | -       |
| Glomerulopatías, n (%)                    | 12 (20)       | 7 (23.3)        | 5 (16.7)       | -       |
| Nefropatía diabética, n (%)               | 8 (13.3)      | 3 (10)          | 5 (16.7)       | -       |
| Poliquistosis renal, n (%)                | 6 (10)        | 2 (6.7)         | 4 (13.3)       | -       |
| Nefroangioesclerosis, n (%)               | 3 (5)         | 1 (3.3)         | 2 (6.7)        | -       |
| Otras, n (%)                              | 1 (1.7)       | 0 (0)           | 1 (3.3)        | -       |
| Desconocida, n (%)                        | 17 (28.3)     | 8 (26.7)        | 9 (30)         | -       |
| Meses en diálisis <sup>1</sup>            | 16 (10-41)    | 12 (8-31)       | 30 (12-42)     | 0.359   |
| Primer trasplante renal, n (%)            | 54 (90)       | 27 (90)         | 27 (90)        | 1       |
| Donante en asistolia, n (%)               | 5 (8.3)       | 2 (6.7)         | 3 (10)         | 0.64    |
| Hipertensión, n (%)                       | 54 (90)       | 25 (83.3)       | 29 (96.7)      | 0.085   |
| Diabetes, n (%)                           | 19 (31.7)     | 7 (23.3)        | 12 (40)        | 0.165   |
| Cardiopatía isquémica, n (%)              | 5 (8.3)       | 1 (3.3)         | 4 (13.3)       | 0.161   |
| Insuficiencia cardíaca, n (%)             | 1 (1.7)       | 0 (0)           | 1 (3.3)        | 0.313   |
| Fibrilación auricular, n (%)              | 4 (6.7)       | 3 (10)          | 1 (3.3)        | 0.301   |
| Enfermedad arterial periférica, n (%)     | 1 (1.7)       | 1 (3.3)         | 0 (0)          | 0.313   |
| Diuresis acumulada 7 días, L <sup>1</sup> | 12.8 (6-19.1) | 11.8 (5.2-18.6) | 14 (7.9-20.9)  | 0.647   |
| RFI, n (%)                                | 23 (38.3)     | 12 (40)         | 11 (36.7)      | 0.791   |
| Estancia hospitalaria, días <sup>1</sup>  | 13 (10-19)    | 13 (10-19)      | 13 (10-19)     | 0.891   |
| ITU, n (%)                                | 10 (16.7)     | 6 (20)          | 4 (13.3)       | 0.488   |
| K. Pneumoniae, n (%)                      | 3 (5)         | 3 (10)          | 0 (0)          | -       |
| E. Faecalis, n (%)                        | 2 (3.3)       | 1 (3.3)         | 1 (3.3)        | -       |
| Uso de antibioterapia, n (%)              | 12 (20)       | 5 (16.7)        | 7 (23.3)       | 0.519   |
| Cefalosporinas, n (%)                     | 2 (3.3)       | 1 (3.3)         | 1 (3.3)        | -       |

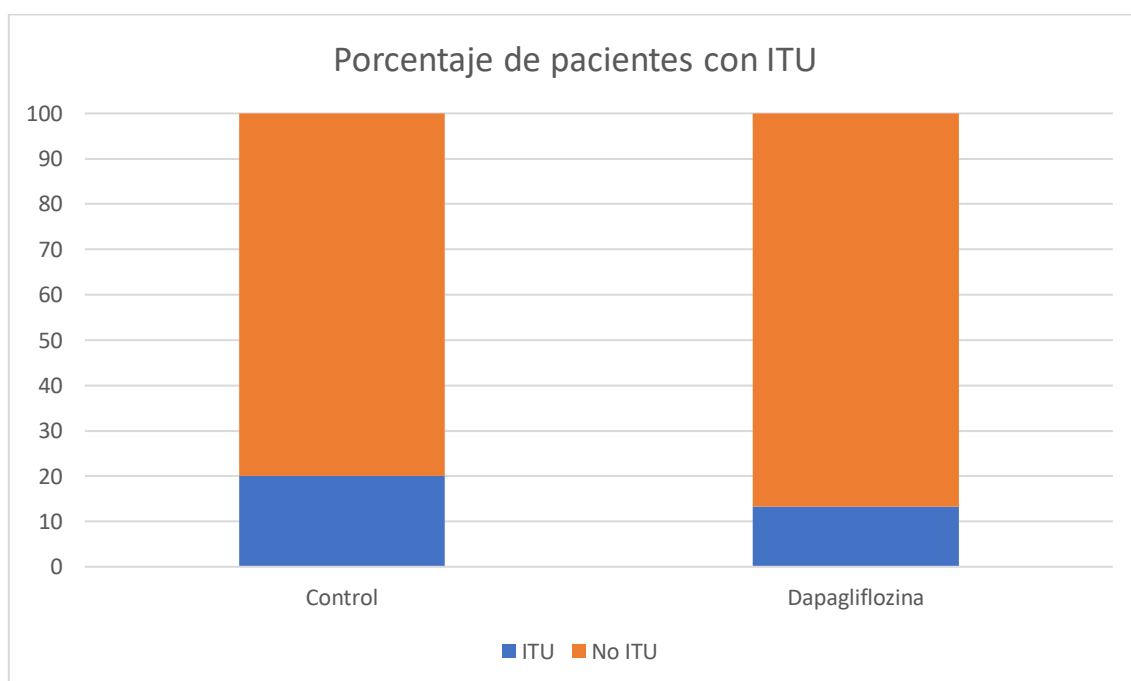
Mediana y rango intercuartílico. ERC, enfermedad renal crónica. ITU, infección del tracto urinario. NTI, nefropatía túbulo-intersticial. RFI, retraso de la función del injerto.

## Objetivo principal

El único evento adverso potencialmente asociado al tratamiento con dapagliflozina en el grupo de pacientes tratados fue el desarrollo de infecciones del tracto urinario, no presentando ninguno de los pacientes episodios de deshidratación, hipoglucemia o cetoacidosis diabética que podrían haberse vinculado con el fármaco.

Todos los episodios de infecciones del tracto urinario registradas fueron asintomáticos o levemente sintomáticos y no comportaron cambios en la pauta de tratamiento de los pacientes, más allá de la adición de antibioterapia, ni supusieron una prolongación de la estancia hospitalaria.

En el post-trasplante inmediato y pese a la administración de dapagliflozina, el grupo de pacientes tratados presentó una incidencia de las mismas inferior que el grupo control, diferencia que resultó no significativa desde un punto de vista estadístico (Tabla 1 y Figura 1). De forma similar, las diferencias observadas en el uso de antibioterapia entre grupos tampoco mostraron significación estadística (Tabla 1).

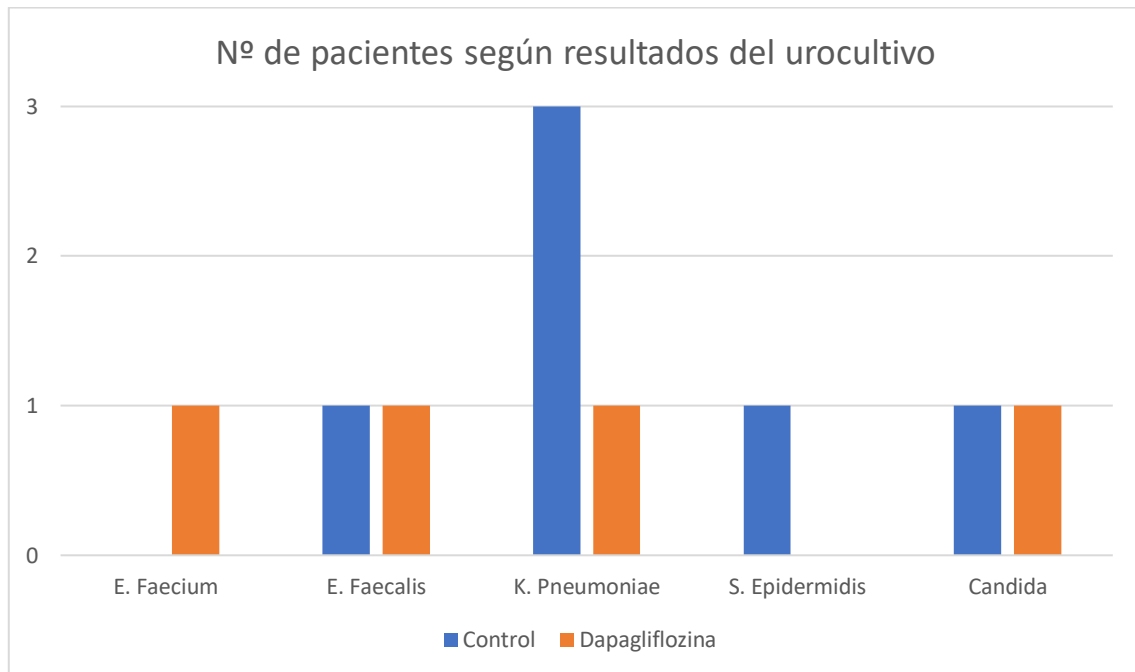


ITU, infección del tracto urinario

**Figura 1:** Incidencia de infecciones del tracto urinario en el grupo control vs grupo dapagliflozina

Cabe destacar también que el número de pacientes que recibieron antibioterapia en el grupo de dapagliflozina fue superior al número de enfermos con infecciones de tracto urinario registradas. Esto se debió a que la indicación de antibióticos en tres pacientes del grupo tratado con dapagliflozina fue debida a la sospecha de infección respiratoria.

La Figura 2 resume los resultados de los urocultivos en pacientes con infecciones del tracto urinario.



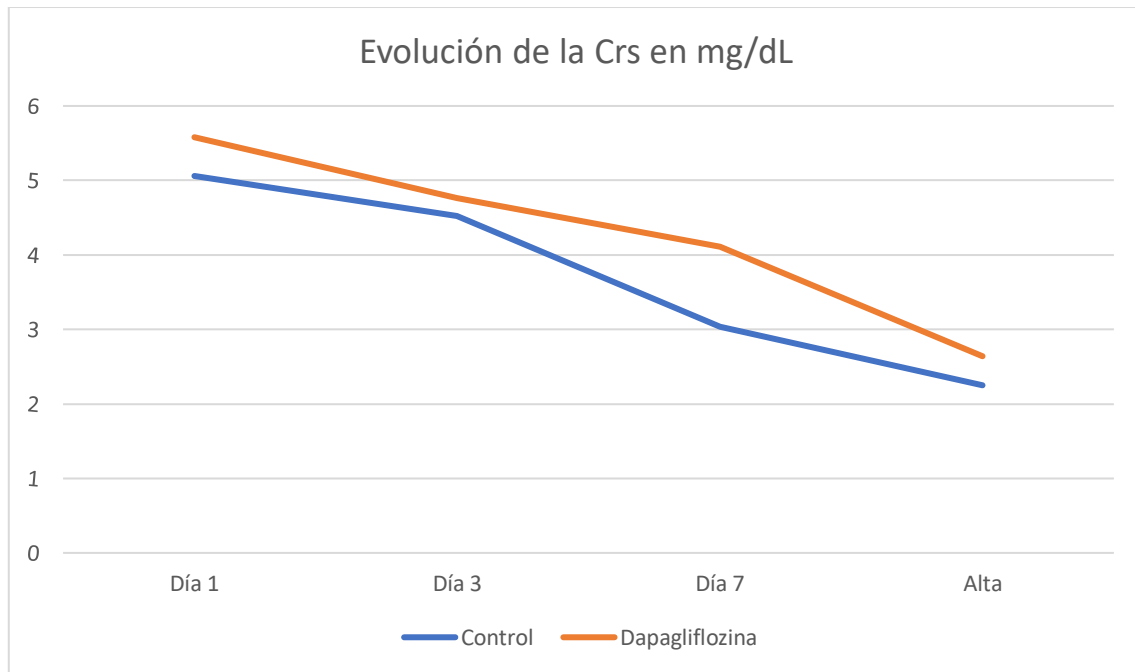
**Figura 2:** Resultados de los urocultivos en el grupo control vs grupo dapagliflozina

En cuanto al uso de antibióticos, en el grupo control se administraron triazoles, aminopenicilinas, cefalosporinas y una combinación de linezolid + carbapeneme (un paciente en cada caso), mientras que en el grupo de dapagliflozina se emplearon linezolid, triazoles (un paciente en cada caso) y cefalosporinas (dos pacientes).

### Objetivos secundarios

Se objetivó una incidencia inferior de RFI en el grupo de pacientes tratados con dapagliflozina vs controles históricos (36.7 vs 40%), aunque dicha diferencia no alcanzó significación estadística (Tabla 1).

La Figura 3 muestra la evolución de la creatinina sérica (Crs), expresada en mg/dL, a las 24h, 72h y 7 días tras el trasplante renal, así como su cuantificación en el momento del alta hospitalaria.



Crs, creatinina sérica.

**Figura 3:** Evolución de la Crs (mg/dL) durante el ingreso

En lo relativo a la tasa estimada de filtrado glomerular, expresada en mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, no se observaron diferencias significativas entre el grupo dapagliflozina y los controles históricos incluidos [22.6 (13.9-30.1) vs 23.4 (16.8-36.7); P=0.523]

Finalmente, en lo referente a otros objetivos secundarios del estudio, no observamos en el grupo de pacientes tratados ningún episodio de hipoglucemia durante los primeros 7 días tras el trasplante. No se observaron eventos adversos en la muestra más allá de los ya descritos (infecciones urinarias y RFI). En lo relativo al tiempo total de estancia hospitalaria, tampoco observamos diferencias entre los pacientes que recibieron dapagliflozina y los controles históricos seleccionados (Tabla 1).

## DISCUSIÓN

En el presente estudio, el análisis de la proporción de pacientes que desarrollaron ITU tras el trasplante renal en relación con el uso de dapagliflozina constituye un punto clave en la evaluación de la seguridad del fármaco en este contexto clínico. Las ITU representan una de las complicaciones más frecuentes en los trasplantados renales; por tanto, es fundamental comparar la incidencia y valorar el impacto de esta complicación entre el grupo control y los pacientes tratados con dapagliflozina.

En nuestro estudio, se observó una tasa de incidencia de ITU de un 13.3% en el grupo tratado con dapagliflozina vs un 20% de incidencia de esta misma complicación en el grupo control. Estos resultados son importantes porque, aunque los iSGLT2 se han relacionado históricamente con el desarrollo de ITUs (Veraprapas Kittipibul, 2024), en nuestra muestra, la incidencia de éstas se ve disminuida en el grupo tratado en comparación con los controles históricos incluido. Esta diferencia, sin embargo, no resulta estadísticamente significativa, probablemente en relación con el pequeño tamaño muestral de nuestro estudio como por el diseño del éste, que implica la comparación de casos con controles históricos, lo que introduce ciertos sesgos relevantes, tanto de selección como debidos a la ausencia de ciego en la administración del tratamiento.

En cualquier caso, la ausencia de un incremento de las tasas de ITU post-trasplante en pacientes tratados con dapagliflozina sugiere que dicha intervención tiene un aceptable perfil de seguridad y que, por tanto, será razonable diseñar, a partir de este estudio piloto, un segundo estudio en forma de ensayo clínico que nos permita distinguir el efecto de este grupo farmacológico sobre el riesgo de desarrollar RFI en el post-trasplante inmediato eliminando muchos de los sesgos que modulan nuestros resultados actuales.

Un aspecto clave a resaltar es, además, la similitud clínica de las ITUs en ambos grupos. Todas ellas fueron leves o asintomáticas, sin complicaciones que necesitaran algún tratamiento más allá de antibioterapia convencional. De forma paralela, no observamos diferencias ni en lo relativo a la frecuencia de uso de antibióticos ni tampoco en las pautas de selección de los mismos. Hay que tener en cuenta que, pese a que este resultado se ha objetivado en pacientes sondados e inmunocomprometidos por su condición de trasplantados, el desarrollo de infecciones urogenitales asociado al uso de iSGLT2 probablemente requiera, de aparecer, un tiempo de administración más prolongado. Además, ningún caso de ITU tuvo la necesidad de prolongar su estancia hospitalaria por este motivo, lo que refuerza la idea de que el perfil de seguridad de dapagliflozina en este contexto clínico es favorable. En este sentido, la estancia media hospitalaria post-trasplante en el grupo de dapagliflozina no presentó diferencias con el grupo control y resultó muy similar a los tiempos de estancia de series previas de pacientes trasplantados en este mismo centro (Armando Coca, 2022)().

En cuanto otros posibles efectos adversos, cabe destacar que ningún paciente tratado con iSGLT2 presentó ningún evento adverso reseñable, más allá de las ITU, con

potencial relación con el fármaco a juicio del equipo médico a cargo de los pacientes, incluyendo complicaciones relevantes como episodios de deshidratación o hipoglucemia.

Este punto es especialmente destacable, ya que dapaglifozina actúa inhibiendo el cotransportador sodio-glucosa tipo 2, lo que promueve la excreción de glucosa y sodio, pudiendo predisponer a una reducción de volemia al incrementar el volumen urinario. Sin embargo, en la muestra estudiada no se registraron eventos de deshidratación y las cifras de diuresis acumulada durante la primera semana, aunque superiores a las registradas en el grupo control, no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas. Esto concuerda con estudios previos que reportan una incidencia baja de estos episodios en pacientes tratados con estos fármacos (Nagusia, 2013)

En relación con el RFI, se observó una reducción no significativa en su incidencia en el grupo tratado con dapaglifozina en comparación con el grupo control. Este hallazgo sugiere un posible efecto beneficioso de los iSGLT2 en la prevención de la lesión por isquemia-reperfusión, una complicación frecuente en el trasplante renal que puede limitar la adaptación del injerto en el huésped y comprometer su función. Esta hipótesis se basa en la capacidad de dapaglifozina de reducir la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, disminuyendo la hiperfiltración glomerular y mejorando la hemodinámica intrarrenal y el funcionamiento del órgano, protegiéndolo frente al daño provocado por el proceso de isquemia-reperfusión.

Sin embargo, otros resultados de nuestro estudio, en concreto la evolución de las cifras de creatinina sérica, no reflejan este efecto positivo sobre la incidencia de RFI. En un estudio en el que se introdujo dapaglifozina en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, se comprobó pasados 30 días la existencia de una disminución de la tasa estimada de filtrado glomerular y un aumento de las cifras de hemoglobina (Núñez, 2023). Los autores de este estudio plantean que el aumento de la creatinina registrado y la caída del filtrado glomerular pueden estar también relacionado con el efecto diurético de los iSGLT2 y que ambos estén en relación con el aumento de la hemoglobina, indicador éste último de un mayor grado de hemoconcentración, siendo estos cambios en todo caso transitorios (Núñez, 2023). Teniendo en cuenta la duración limitada del tratamiento con iSGLT2 en nuestro estudio, es probable que el aumento de las cifras de creatinina pueda explicarse al menos parcialmente siguiendo la hipótesis de la hemoconcentración y pérdida de volemia intravascular planteada por Nuñez y cols. En cualquier caso, múltiples estudios han concluido que el aumento de las cifras de creatinina sérica tras el inicio de iSGLT2 es transitorio, carece de repercusión clínica a largo plazo y no se asocia a cambios funcionales en otros órganos como el sistema cardiovascular (Núñez, 2023) (Y.H. Chan, 2022). Si bien es cierto que los mecanismos por los que se producen estos cambios no se conocen en profundidad, se han relacionado con alteraciones hemodinámicas intraglomerulares, mediadas por un aumento de la excreción tubular de sodio y cloruro detectada por la mácula densa, lo que provoca la vasoconstricción aferente, que da lugar a una reducción de la circulación sanguínea glomerular y, por lo tanto, del filtrado glomerular (V. Vallon).

En lo relativo al resto de resultados observados, pese a que la muestra de controles históricos se seleccionó buscando pacientes con edad similar ( $\pm 5$  años), el mismo sexo e idéntico número de trasplantes previos, comprobamos como los pacientes del grupo de dapagliflozina presentaron una edad ligeramente más avanzada y un mayor número de comorbilidades. Estas diferencias se deben probablemente a sesgos introducidos al emplear como grupo control una cohorte histórica de pacientes; el envejecimiento progresivo y el incremento en el número de comorbilidades es un hallazgo constatado entre la población de potenciales receptores de trasplante renal a lo largo de los últimos años (Tracey Ying 1 2 3, 2020). Dado que la muestra de pacientes tratados es más reciente que la cohorte histórica, este dato puede justificar las diferencias descritas.

Nuestro estudio cuenta con varios puntos fuertes. Se trata de un estudio pionero en analizar el perfil de seguridad de los iSGLT2 en el post-trasplante renal inmediato como una herramienta con potencial utilidad en la prevención de la lesión por isquemia-reperfusión. El estudio aporta, por tanto, una información muy relevante al contexto clínico, ya que los datos disponibles sobre el uso de estos fármacos en pacientes trasplantados son muy limitados. Por otro lado, hay que tener en cuenta que hemos podido observar una disminución en las tasas de RFI en el grupo tratado con iSGLT2, aunque dichas diferencias no han alcanzado significación. Este resultado potencia la hipótesis del posible efecto nefroprotector de los iSGLT2 en el post-trasplante, previniendo la lesión isquemia-reperfusión. De forma paralela comprobamos que la intervención es segura en este contexto clínico no solo por la ausencia de diferencias en las tasas de incidencia de ITU sino también por la ausencia de otras complicaciones relevantes o la igualdad en lo relativo a tiempos de estancia hospitalaria. Nuestro estudio abre por tanto las puertas a la posibilidad de realizar investigación más pormenorizada sobre el tema, con muestras mayores y en forma de ensayos clínicos, que permitan confirmar estos resultados.

El proyecto de investigación presenta, sin embargo, ciertas limitaciones destacables. Debido a la naturaleza del proyecto, un estudio piloto, se incluyeron como grupos control una cohorte de pacientes históricos, lo que introduce un importante sesgo de selección. Sería conveniente eliminar este sesgo en futuros estudios en forma de ensayos clínicos aleatorizados que permitan comparar de forma más adecuada la evolución clínica de ambos grupos. Además del sesgo de selección, la ausencia de ciego en la administración del tratamiento también supone una importante limitación a la hora de interpretar los resultados. Tanto los investigadores como los pacientes eran conscientes de la intervención, lo que podría haber influido en la monitorización y de eventos adversos o en la toma de decisiones clínicas, como la indicación de antibioterapia en los casos de infección del tracto urinario. Una última limitación clave es el bajo tamaño muestral, con solo 30 pacientes en cada grupo, lo que reduce la potencia estadística del estudio para detectar diferencias significativas en los resultados. Esto es especialmente relevante en la valoración de eventos como la reducción en la incidencia de RFI o la tasa de ITU, donde las diferencias observadas no alcanzaron significación estadística. Con una muestra más amplia, podría haberse obtenido una estimación más fuerte del efecto de la dapagliflozina en este contexto.

En conclusión, se puede deducir que la administración de dapagliflozina en el post-trasplante inmediato resultó una intervención segura y no comportó un riesgo adicional de ITU para los pacientes que recibieron el fármaco en la muestra estudiada. Estos resultados presentan una especial importancia al considerar el contexto de inmunosupresión propio del post-trasplante inmediato ya que, de haber comprobado una mayor incidencia de ITU al administrar iSGLT2 esto habría supuesto una importante limitación para la aplicación de esta terapia. Sin embargo, los datos obtenidos en este estudio sugieren que la dapagliflozina puede ser utilizada con seguridad en el postrasplante renal sin que ello implique un aumento en la incidencia de ITU, lo que abre la puerta a su empleo como una estrategia potencialmente beneficiosa para la preservación de la función del injerto sin comprometer la seguridad de los enfermos.

## CONCLUSIONES

1. La administración perioperatoria de dapagliflozina en receptores incidentes de trasplante renal de donante cadáver es un procedimiento seguro, con tasas de incidencia de infección del tracto urinario similares a las observadas en controles históricos.
2. Las tasas de uso de antibióticos asociadas a infecciones del tracto urinario y la selección de los mismos no presentó diferencias significativas entre el grupo tratado con iSGLT2 y los controles históricos.
3. Las infecciones de orina post-trasplante objetivadas en el grupo que recibió dapagliflozina fueron asintomáticas o con clínica leve y no requirieron hospitalización prolongada.
4. No se observaron otros eventos adversos asociados a la administración de dapagliflozina en el grupo de pacientes tratados, incluyendo episodios de deshidratación o hipoglucemia.
5. La incidencia de retraso de la función del injerto fue inferior en el grupo de pacientes tratados con dapagliflozina en comparación con los controles históricos, aunque dicha diferencia no alcanzó significación estadística.
6. La evolución de los niveles de creatinina sérica post-trasplante en los pacientes que recibieron dapagliflozina fue similar a la observada en controles históricos.

## BIBLIOGRAFÍA

### Referencias

- Akbari A, R. M. (2022). Impacts of Sodium/Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Circulating Uric Acid Concentrations: A Systematic Review and Meta-Analysis . *Journal of Diabetes Research*, 1: 7520632.
- Armando Coca, C. A.-C.-S.-O.-M. (February de 2022). *National library of Medicine*.  
Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35145181/>
- Chenning Li, Y. Y. (2024). The emerging role of regulated cell death in ischemia and reperfusion-induced acute kidney injury: current evidence and future perspectives. *Cell Death Discovery*, 10: 216.
- García-Maset R, B. J. (2022). Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*, 42(3): 223-362.
- Group, T. M.-K. (2022). Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Eng J Med*, 388: 117-127.
- Gupta R, M. T. (2023). SGLT2 inhibitors in hypertension: Role beyond diabetes and heart failure. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 33(8): 479-486.
- Heerspink HJL, S. B.-R. (2020). Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Eng J Med*, 383: 1436-1446.
- Lihua Ni, C. Y. (2020). SGLT2i: más allá del efecto hipoglucemiante. *Cardiovascular Diabetology*.
- Nagusia, E. J. (2013). *DAPAGLIFLOZINA Sin mejora en la eficacia, y con perfil de seguridad diferente y poco conocido*. Obtenido de <http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-phcevi00/es/>.
- Núñez, G. M.-G. (2023). *Revista Española de Cardiología*. Obtenido de <https://www.revespcardiol.org/es-la-reduccion-temprana-del-filtrado-articulo-S0300893223001100>
- Perkovic V, J. M. (2019). Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Eng J Med*, 380: 2295-2306.
- Ponticelli, C. (2022). Delayed Graft Function in Kidney Transplant: Risk Factors, Consequences and Prevention Strategies. *Journal of Personalized Medicine*.  
Obtenido de <https://www.mdpi.com/2075-4426/12/10/1557>

- Qifeng Wang, F. J. (2022). Empagliflozin protects against renal ischemia/reperfusion injury in mice. *Scientific reports*.
- Qiuxiao-Zhu. (2024). Efectos protectores y mecanismos de la dapagliflozina sobre la lesión por isquemia/reperfusión renal. *Inmunología del trasplante*.
- Rey Qifeng, F. J. (2022). Empagliflozin protects against renal ischemia/reperfusion injury in mice. *Scientific Reports*.
- S, C. (2016). *SGLT2 inhibitors and risk of genitourinary infections*. Obtenido de <http://bit.ly/2hohEya>
- Sellarés VL, D. R. (2023). *nefrologiaaldia*. Obtenido de <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-enfermedad-renal-cronica-136>
- Shi B, Y. T. (2023). Survival after kidney transplantation compared with ongoing dialysis for people over 70 years of age: A matched-pair analysis. *American Journal of Transplantation*, 23(10): 1551-1560.
- Tracey Ying 1 2 3, B. S. (December de 2020). *National Library of Medicine*. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32908001/>
- V. Vallon, S. T. (s.f.). *The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease*. Obtenido de Medline: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-020-0256-y>
- Veraprapas Kittipibul, Z. L. (April de 2024). *National Library of Medicine*. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38631776/>
- Weinhandl, J. Z. (2022). Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35898692/>
- Y.H. Chan, T. C. (2022). *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35797996/>
- Zhu X, L. C. (2021). SGLT2i increased the plasma fasting glucagon level in patients with diabetes: A meta-analysis. *European Journal of Pharmacology*, 903: 174145.