

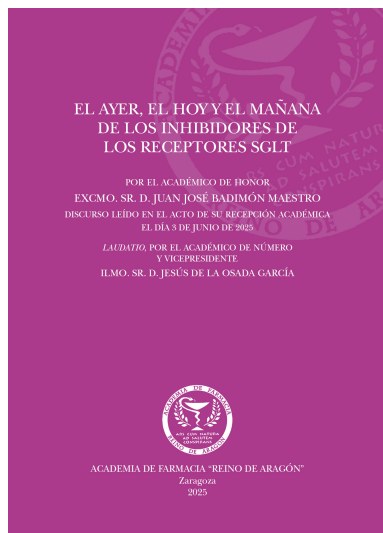
EL AYER, EL HOY Y EL MAÑANA DE LOS INHIBIDORES DE LOS RECEPTORES SGLT

POR EL ACADÉMICO DE HONOR
EXCMO. SR. D. JUAN JOSÉ BADIMÓN MAESTRO
DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN ACADÉMICA
EL DÍA 3 DE JUNIO DE 2025

LAUDATIO, POR EL ACADÉMICO DE NÚMERO
Y VICEPRESIDENTE
ILMO. SR. D. JESÚS DE LA OSADA GARCÍA



ACADEMIA DE FARMACIA "REINO DE ARAGÓN"
Zaragoza
2025



Edita:

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza

Distribuye:

Academia de Farmacia "Reino de Aragón"

Imprime:

Cometa, S.A.
Ctra. Castellón, km 3,400 – 50013 Zaragoza

Depósito Legal:

Z 871-2025

Sumario

Discurso de Recepción Académica
Excmo. Sr. D. Juan José Badimón Maestro

PRÓLOGO 5

El ayer, el hoy y el mañana de los inhibidores de los receptores SGLT 9

INTRODUCCIÓN..... 13

El Pasado 15

El Presente 15

El Mañana 20

REFERENCIAS..... 23

Laudatio
Ilmo. Sr. D. Jesús de la Osada García..... 27

Prólogo

Excmo. Sr. D. Juan José Badimón Maestro

Académico de Honor

PRÓLOGO

De bien nacidos es el ser agradecidos
(Refranero popular español)

La investigación en general, y en mayor grado la biomédica, es y siempre ha sido fruto del trabajo coordinado de un grupo. Esta característica es aún más relevante hoy en día, debido a la diversidad de tecnologías y disciplinas que se necesitan para ser exitosos. Por ello la podríamos comparar con un viaje en grupo, donde tan importante es el destino como los compañeros que te acompañan. En lo que se refiere a mi viaje, me considero muy afortunado, tanto por el destino alcanzado como por los compañeros. Por ello, quiero empezar mi conferencia agradeciendo públicamente a todos aquellos que han tenido un papel importante en mi vida académica: maestros, compañeros y, sin olvidar a todos los becarios que han pasado por mi laboratorio, cuyo esfuerzo y colaboración ha sido fundamental para que hoy esté aquí, delante de Uds., disfrutando de semejante honor.

En un nivel personal, por supuesto, tengo que iniciar los agradecimientos recordando a mis padres, por todos los esfuerzos, dedicación y paciencia que tuvieron conmigo. Yo no fui un mal estudiante, pero tampoco la imagen de la perfección, ya que mis intereses universitarios estaban repartidos al 50% entre los libros y el voleibol. Quiero hacer un inciso, si bien es verdad que todos los Premios y Honores son importantes, hay algunos que llegan más hondos. Este es uno de ellos, por la estrecha relación que toda mi familia tiene con Morata de Jalón, provincia de Zaragoza, donde nació mi madre y donde muchos agostos disfrutamos de las fiestas de la Virgen, San Roque y San Roquico, hasta mi partida a los Estados Unidos.

A mi primer jefe, el Dr. Carlos Alonso Villaverde Grote, quien en el Departamento de Farmacología del antiguo Patronato Juan de la Cierva-CSIC de Barcelona me enseñó a caminar por un laboratorio.

Allí empecé cuando cursaba tercero de Farmacia, y fue allí donde se desarrollaron los estudios que generaron mi Tesina y posteriormente la Tesis Doctoral. Por supuesto, no puedo olvidar la ayuda de todos los componentes de aquel grupo de investigación.

Ya desde el otro lado del océano, estoy obligado a mencionar al Profesor Valentín Fuster. Nuestra relación empezó en 1983 en la Clínica Mayo de Rochester, en el frío estado de Minnesota. Continué en una primera etapa en el Monte Sinaí de NY, con un periodo de tres años en el Massachusetts General Hospital de Boston y desde 1994 continúa en el Monte Sinaí de NY.

Por supuesto, tampoco puedo dejar de mencionar a una persona con la que he compartido gran parte de mi vida, tanto en el entorno profesional como en el familiar, me refiero a mi hermana Lina. No solo porque sea mi hermana, sino también por el impacto que, como la Dra. Lina Badimón, ha tenido en mi vida profesional. Hemos compartido muchos años en USA hasta que regresó a Barcelona. En Barcelona ha fundado y dirigido el Centro de Investigaciones Cardiovasculares del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo llevándolo a un gran nivel transnacional como internacional. Al mencionar a Lina, por supuesto tengo que incluir a Carlos, así como Juan Carlos y Guiomar.

Y como se dice en inglés, *last but not least*, quiero expresar mi cariño, agradecimiento y más sinceras gracias a «mis mujeres»: mi esposa Ángeles y mis hijas Clara y Ana. Mis hijas, al igual que mi vida, están repartidas entre España y USA, Clara está en Madrid y Ana en NYC. Con todas ellas —desde aquel día que tuve la gran suerte de cruzarme con esta chica española en Nueva York— hemos compartido todos los buenos momentos y algún que otro no tan bueno, pero siempre me han ofrecido el más cálido apoyo y soporte; así como alguna que otra crítica y consejo. Por ello, permítanme hacer uso de esta tribuna para expresarles públicamente mis más sinceras gracias y agradecimiento por su cariño, apoyo y paciencia durante los 39 años que llevamos compartiendo y deseando que sean muchos más.

Ya solo me queda agradecer a la Academia de Farmacia «Reino de Aragón» y a su Comité Evaluador por haber tenido a bien el acordarse de mí, a pesar de estar allende los mares, y por el honor y cortesía de investirme con esta gran distinción como es la Nominación de Académico de Honor de esta Ilustre Casa.

Muchas, muchísimas gracias a todos.

New York, Junio 2025

*El Ayer, el Hoy y el Mañana de los
inhibidores de los receptores SGLT*

Excmo. Sr. D. Juan José Badimón Maestro

Profesor de Medicina/Cardiología
Director, Atherothrombosis Research Unit
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
Nueva York
USA

Excmo. Sr. D. Santiago Andrés Magallón, Presidente de la Academia de Farmacia «Reino de Aragón».

Excmos. Sres. Académicos y autoridades

Queridos compañeros y amigos que habéis tenido a bien acompañarme. Damas y Caballeros.

Empezaré diciendo el gran Honor que es el ver mi nombre en la misma lista que contiene los nombres de los Dres. Fausto García Hegardt, quien me enseñó Bioquímica en la facultad, así como a los respetados colegas los Drs. Jesús de la Osada, José M. Ordovás, Carmen Palos e Ignacio Andrés, a los que tengo el placer de conocer personalmente.

Pasemos a discutir el tema escogido para esta investidura que tiene por título: **El Pasado, el Presente y el Futuro de los Inhibidores de los Receptores SGLT (SGLT2-i)**. Estos medicamentos pertenecen a una clase farmacológica inicialmente desarrollada como agentes hipoglucemiantes, pero que han revolucionado el horizonte terapéutico de los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC). Los SGLT2-i más utilizados son: empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina y ertugliflozina. Una de las características más importante de este grupo de fármacos es el efecto de clase, como se presenta en la figura 1.

	MACE	CV Death	HF - Hosp	Renal Out
EMPA-REG Outcome	0.86 0.74 - 0.99	0.62 0.49 - 0.77	0.65 0.50 - 0.85	0.54 0.40 - 0.75
CANVAS Program	0.82 0.72 - 0.95	0.87 0.72 - 1.06	0.67 0.52 - 0.87	0.60 0.47 - 0.77
DECLARE - TIMI 58	0.90 0.79 - 1.02	0.98 0.82 - 1.17	0.73 0.61 - 0.88	0.53 0.43 - 0.66
CREDENCE	0.85 0.69 - 1.06	0.78 0.61 - 1.00	0.61 0.47 - 0.8	0.66 0.53 - 0.81
VERTIS	0.99 0.88 - 1.12	0.92 0.77 - 1.10	0.70 0.54 - 0.9	0.81 0.64 - 0.70
Overall	0.89 0.84 - 0.95	0.85 0.78 - 0.93	0.68 0.61 - 0.76	0.62 0.56 - 0.70

Figura 1. Estudios clínicos que demuestran el efecto de clase de los SGLT2-i en pacientes de IC tanto diabéticos como no-diabéticos.

INTRODUCCIÓN

La arteriosclerosis y sus manifestaciones clínicas, como el infarto de miocardio y los accidentes cerebrovasculares, son la primera causa de morbo-mortalidad a nivel mundial. Entre los diferentes factores de riesgo responsables del desarrollo y progresión de las arteriosclerosis debemos mencionar la hiperlipidemia, la hipertensión, el tabaquismo y la diabetes mellitus (DM). En las últimas décadas, hemos presenciado un gran incremento en la incidencia de DM, principalmente como consecuencia de la elevada tasa de sedentarismo y obesidad en la sociedad actual.

Las estadísticas más recientes de USA dicen que, para el año 2050, uno de cada tres americanos será diabético. La DM está asociada con una tasa de infarto, embolias y muerte cardiovascular 2-3 veces mayor que en la población no diabética. Asimismo, se ha evidenciado un incremento notable en la prevalencia de insuficiencia cardíaca (IC) entre los pacientes diabéticos, cuyas manifestaciones clínicas suelen presentarse entre 7 y 10 años antes que en los no diabéticos.

La IC es una condición crónica en que el corazón no es capaz de bombear la sangre de manera eficiente, lo que conlleva que el paciente sufra de fatiga, disnea, edemas en las extremidades (retención de líquidos) pérdida de apetito, dificultades respiratorias (especialmente en decúbito) y arritmias cardíacas. Estos síntomas multiplican el número de hospitalizaciones de los pacientes, afectando severamente la calidad de vida del paciente y, a nivel social, el consiguiente incremento de los gastos sanitarios.

A nivel patológico, los principales cambios estructurales y funcionales de la IC incluyen una reducción de la fracción de eyección ventricular, engrosamiento del ventrículo izquierdo con hipertrofia del

corazón. Se estima que hay más de treinta millones de pacientes con IC a nivel mundial. La DM incrementa de forma significativa el riesgo de desarrollar IC. Incremento que es aproximadamente cinco veces en mujeres y dos-tres veces en hombres. Mucho más preocupante aún es que los pacientes con IC presentan una mortalidad del 50% en los cinco años posteriores a su diagnóstico; lo que subraya el enorme impacto socio-económico de esta patología.

Otro factor a tener en cuenta es que los agentes normalmente utilizados para controlar los niveles elevados de glucosa en los diabéticos no tienen un gran impacto en el tratamiento de la IC; de hecho, algunos hipoglicemiantes tienen efectos adversos en los pacientes con IC.

La diabetes es una condición patológica caracterizada por niveles elevados de glucosa y de hemoglobina glicada (HbA1c) en la sangre. Por ello, el tratamiento debe enfocarse en reducir los niveles elevados de una manera segura y eficaz. La figura 2 presenta los órganos implicados en el denominado «octeto hiperglicémico» y los medicamentos disponibles con sus dianas para conseguir el control glicémico.

Sin embargo, a pesar de la existencia de una asociación directa entre los niveles HbA1c y/o glucosa con el riesgo cardiovascular, la reducción de los niveles elevados de glucosa no siempre se traduce en una reducción de eventos cardiovasculares (figura 3).

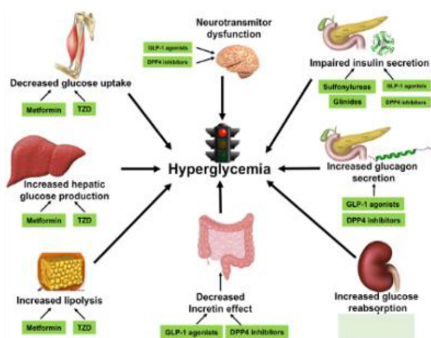


Figura 2. El «octeto hiperglicémico» y los órganos diana y mecanismo de acción de los hipoglicemiantes más utilizados (1).

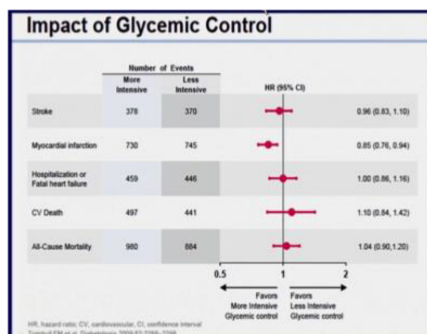


Figura 3. Impacto de un control glicémico intenso vs. conservador sobre los eventos CV.

En este viaje histórico de los SGLT2-i utilizaremos la empagliflozina como referencia por ser el agente que más hemos estudiado en mi laboratorio. Hoy en día tenemos disponibles varios agentes antidiabéticos capaces de controlar los niveles elevados de glucosa de una manera segura y efectiva. Sin embargo, estos tratamientos necesitan de un largo

periodo de tiempo —usualmente entre ocho-diez años— para reducir principalmente los eventos microvasculares (amputaciones, ceguera, etc) y no son muy eficaces en la reducción de eventos macrovasculares (infarto, embolia) y/o muerte.

Una vez hemos definido el problema, iniciemos nuestro viaje.

EL PASADO

El descubrimiento inicial de la empagliflozina se basa en observaciones de la medicina tradicional china, que utilizaba la corteza de manzano para controlar la diabetes. En 1835 se aisló la **florizina** como agente que, a elevadas dosis, era capaz de inducir glucosuria (glucosa en la orina). La florizina no se desarrolló como medicamento debido a su escasa biodisponibilidad, pero el descubrimiento de su mecanismo de acción fue crítico para el desarrollo posterior de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2-i).

EL PRESENTE

Las últimas décadas han visto un gran aumento de los factores de riesgo CV a nivel mundial. Entre los factores de riesgo hemos de destacar la obesidad y sedentarismo en la edad juvenil con el consiguiente riesgo de diabetes en la edad adulta. Este panorama agrava el impacto socioeconómico de la diabetes, considerando que la reducción de la glucosa en sangre tarda años en traducirse en beneficios cardiovasculares tangibles.

Pero afortunadamente, todo cambió en 1995 con la publicación de los resultados del estudio EMPA-REG Outcome (2) donde por primera vez, un agente supuestamente hipoglucemiante reducía no solo los eventos CV sino también muerte cardiovascular en pacientes con diabetes e IC. Estudios posteriores como DECLARE (Dapagliflozina), CREDENCE (Canagliflozina) y VERTIS (Ertugliflozina) (3-5) generaron resultados similares, evidenciando que estamos en presencia de un efecto de clase.

Mucho más interesante fueron los datos de un metaanálisis que presentaba los beneficios de los SGLT2 con las drogas hipoglucemiantes más tradicionales. Estos tenían muchos más beneficios a pesar de tener una mayor actividad hipoglucemiante (figura 4). En vista de la magnitud de estos beneficios, la mayoría de Guías Internacionales recomiendan

usar estos medicamentos para el tratamiento de pacientes diabéticos con IC.

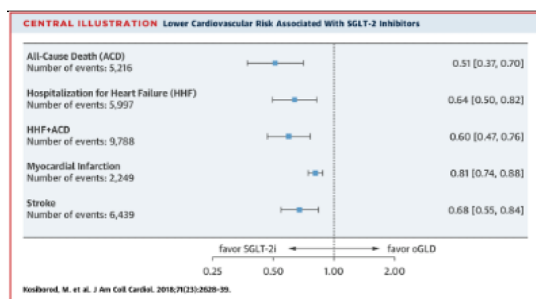


Figura 4. Comparación de los efectos de los SGLT2-i frente a otros antidiabéticos.

Un análisis más detallado de estos estudios clínicos llevó a varios grupos, entre los que estábamos nosotros, a cuestionar el mecanismo de acción responsable de estos beneficios. Estas observaciones estaban no solo relacionadas con la magnitud de los beneficios, sino también con el tiempo en que estos se manifestaban. Ya hemos comentado que los antidiabéticos tradicionales necesitan de un tratamiento prolongado para inducir beneficios clínicos, mientras que los beneficios de los SGLT2-i son visibles tan pronto como dos-tres meses después de iniciado el tratamiento. Estas observaciones apoyan la existencia de un mecanismo de acción independiente de su actividad hipoglucemiante.

La primera pregunta que nos hicimos fue: ¿qué son, dónde están y cómo funcionan los receptores SGLT2? El SGLT2 es un miembro de la familia de los cotransportadores de sodio y glucosa. Está principalmente localizado en el túbulo proximal del glomérulo renal, donde es responsable de la reabsorción del 90% de la glucosa de la orina. El SGLT1, por su parte, es responsable del 10% restante. Por ello, la inhibición farmacológica de este receptor, al inhibir la reabsorción de la glucosa, facilita su eliminación con la orina y genera un efecto múltiple al reducir los niveles plasmáticos de glucosa, pérdida calórica con pérdida de peso y una diuresis incrementada (reducción de líquido retenido). Este mecanismo de acción ofrece un perfil muy seguro, ya que el efecto hipoglucémico está modulado por el nivel de glucosa que entra al riñón, reduciendo el riesgo de hipoglucemia.

Basado en la seguridad de su mecanismo de acción y para demostrar la posibilidad de la existencia un mecanismo de acción independiente de su actividad hipoglucemiante, iniciamos un estudio translacional utilizando nuestro modelo porcino de insuficiencia cardíaca sin diabetes.

Los resultados demostraron, por primera vez en un modelo normoglicémico, que la administración de empagliflozina por un periodo de dos meses a cerdos con IC inhibe el remodelado adverso del corazón y mejora la fracción de eyección frente al grupo control. El análisis patológico del corazón demostró una inhibición de la matriz extracelular y fibrosis miocárdica. Un incremento en la síntesis de la matriz extracelular hace al corazón más grande y menos eficiente (6).

Sin embargo, la conclusión más importante fue que dada la condición de normoglicemia del modelo utilizado, nos atrevimos a postular la existencia de un mecanismo de acción, por lo menos parcialmente, independiente de la actividad hipoglicémica de los SGLT2-i. Este postulado generó bastante discusión, pero con el objetivo de poder extrapolar nuestras observaciones experimentales al campo clínico, diseñamos el estudio EMPA-TROPISM (NCT03485222) (7). El EMPA-TROPISM era un estudio mecanístico que utilizó un diseño de doble ciego, donde los pacientes de IC pero sin diabetes era randomizados a recibir empagliflozina o placebo por un periodo de seis meses. Los puntos finales del estudio eran: cambios en función y estructura cardíaca evaluados por resonancia magnética cardíaca (CMR), capacidad cardiopulmonar (CPET) y la calidad de vida (QoL) evaluada por cuestionario Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-12 (KCCQ-12) y la distancia caminada en el test de los 6-minutos (6MWT).

De acuerdo con el criterio de inclusión, todos los pacientes del estudio tenían una fracción de eyección reducida (<50 EF) y un ventrículo izquierdo dilatado. Como se presenta en la figura 5, la empagliflozina no solo inhibió el proceso de remodelado, sino que fue capaz de reducir la hipertrofia del corazón (LV Mass) y del ventrículo izquierdo (LV) tanto en diástole como en sístole (LVEDV y LVESV). Estos cambios estructurales estaban acompañados de una recuperación de la fracción de eyección (LVEF) frente a los valores pre-tratamiento y aún más frente a la progresión adversa que experimentó el grupo placebo. Dada la magnitud de estos cambios estructurales y funcionales del corazón, no es nada sorprendente que los pacientes también experimentaron una mejoría en la capacidad cardio-pulmonar (peak VO₂), en la distancia caminada en los 6-minutos (6-MWT) que fueron asociadas con una mejora en la Calidad de vida (QoL) de los pacientes comparado con las observaciones del grupo placebo (8).

Estudios recientes han puesto de manifiesto la importancia de los depósitos adiposos, especialmente el tejido epicárdico y visceral, como reservorio de citoquinas inflamatorias, fibróticas y trombóticas. Por ello,

aprovechando las imágenes de CMR analizamos los efectos del tratamiento en los tejidos adiposos. De nuevo, el grupo de la empagliflozina presentó una reducción en los depósitos adiposos a nivel epicárdico y visceral (figura 5). Observación especialmente relevante al tener en cuenta que todos los pacientes eran no-diabéticos, ya que los diabéticos suelen tener mayor peso corporal. El análisis proteómico de la sangre de los pacientes mostró una regulación a la baja de proteínas asociadas con procesos fibróticos e inflamatorios frente al grupo placebo (figura 5) (9).

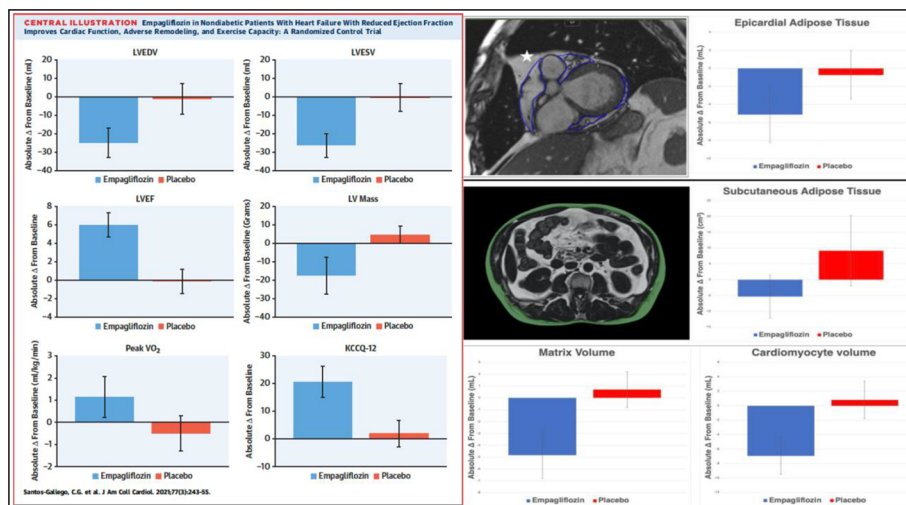


Figura 5. Resultados del estudio EMPA-TROPISM. La foto de la izquierda presenta los beneficios en la función y estructura cardíaca del grupo de empagliflozina (en azul) frente al grupo placebo (en rojo). La foto de la derecha describe los cambios en el tejido adiposo epicárdico y subcutáneo, así como en la matriz extracelular y tamaño de los cardiomiocitos entre el grupo empagliflozina y el control (referencia 8).

Estos resultados en pacientes no diabéticos, claramente apoyan nuestra hipótesis de un efecto independiente de la glucosa, generaron mucha discusión, no solo porque los beneficios se obtenían con solo 6 meses de tratamiento, sino porque era la primera vez que una terapia era capaz de revertir los efectos patológicos de pacientes con IC. La mayor limitación de nuestras observaciones era el reducido número de pacientes en el estudio. Posteriormente una plétora de estudios ha corroborado nuestras observaciones. Un meta-análisis con más de 21.000 pacientes de IC ha demostrado que los SGLT2-i reducen significativamente la mortalidad cardiovascular y las rehospitalizaciones, en pacientes con o sin diabetes, apoyando un mecanismo de acción independiente del control glicémico.

Mecanismo de acción de los SGLT2-i.

Estudios de fase III han confirmado los beneficios cardiovasculares de los SGLT2-i en pacientes con IC; sin embargo, el mecanismo subyacente aún es motivo de debate. Como presenta la figura 6, se han postulado muchos y muy diferentes mecanismos para explicar los beneficios de esta clase terapéutica (10).

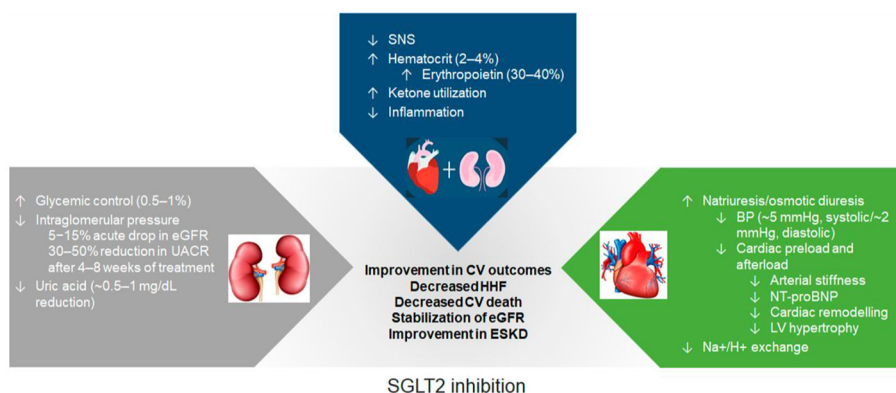


Figura 6. *Diferentes mecanismos postulados para explicar los beneficios de los SGLT2-i (10).*

Nosotros, basados en las observaciones generadas por el estudio en cerdos, donde pudimos apreciar que los corazones del grupo de empagliflozina utilizan preferentemente cuerpos cetónicos (KB) como fuente de energía miocárdica frente al grupo control que utilizaba glucosa. (6) Este cambio hacia una fuente energética más eficiente, y que requiere menos oxígeno, puede explicar parte de los beneficios observados, especialmente en un contexto de isquemia miocárdica. En esencia, un metabolismo basado en cuerpos cetónicos promueve un corazón más eficiente y reduce la necesidad de hipertrofia cardíaca típica de la IC (11).

Para demostrar esta hipótesis volvimos al modelo porcino de IC y diseñamos un estudio con tres grupos. El grupo control de referencia, un grupo que recibió empagliflozina y un tercer grupo que recibió una infusión intracoronaria de KBs durante la inducción del infarto de miocardio; este grupo sirvió de control-positivo. Los resultados fueron que tanto el grupo de empagliflozina como el de KB tenían una mayor cantidad de miocardio salvado que el grupo control. La figura 7 presenta los resultados y las imágenes de CMR que demuestran que todos los grupos tuvieron el mismo daño miocárdico, pero que la zona infartada fue menor en los grupos tratados (12).

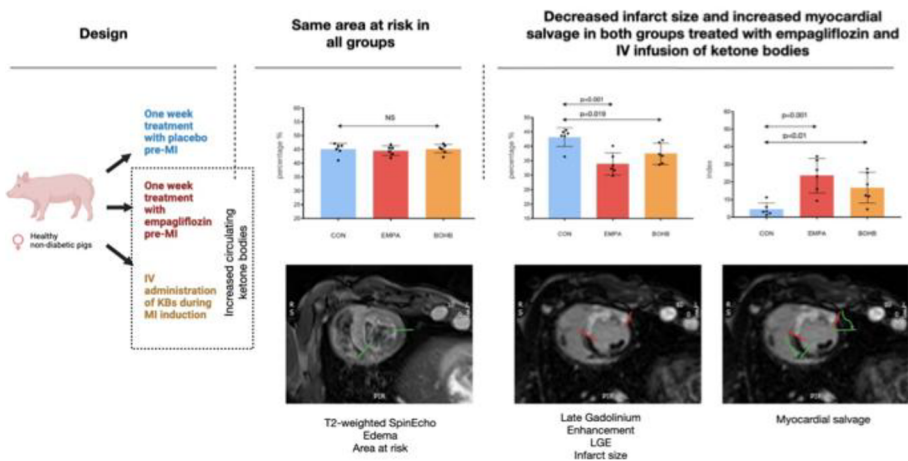


Figura 7. Efecto de los SGLT2-i y KBs en un modelo porcino de infarto agudo de miocardio.

Los estudios más recientes han estudiado los efectos de la empagliflozina en el metabolismo del hierro de los pacientes con IC. La captación/disponibilidad desregulada de hierro celular es un mecanismo muy común en la IC y se asocia a deterioro estructural/funcional del miocardio, la reducción de la capacidad de ejercicio y la restricción de la hematopoyesis en la IC. Estos síntomas son mucho peores en los pacientes con anemia, condición muy frecuente en IC. Las imágenes T2* y las muestras de los pacientes del EMPATROPISM permiten estudiar el efecto de los SGT2-i en el metabolismo del hierro. La empagliflozina aumenta el nivel de hierro miocárdico y disminuye la norepinefrina. Los cambios en T2* se correlacionan con mejoras estructurales, funcionales y de rendimiento físico. Estas observaciones proponen el efecto de la empagliflozina sobre la disponibilidad y utilización del hierro pueden ser un mecanismo importante para explicar sus beneficios clínicos (13-14).

EL MAÑANA

Durante el estudio pionero de los cerdos del 2019, nos llamó la atención la rapidez del beneficio cardíaco observado tras solo dos meses de tratamiento. Esto nos llevó a plantear una interacción directa con los receptores SGLT2 en el miocardio. Los estudios de Western Blot nos mostraron una sobreexpresión de receptores SGLT1 en las zonas infartadas, pero prácticamente no detectamos receptores SGLT2 en las mismas zonas. Hicimos una búsqueda en la literatura y pudimos ver que la sobreexpresión de receptores SGLT1 está asociada con condiciones

clínicas de isquemia e hipertrofia, mientras que su regulación a la baja protege frente a la isquemia.

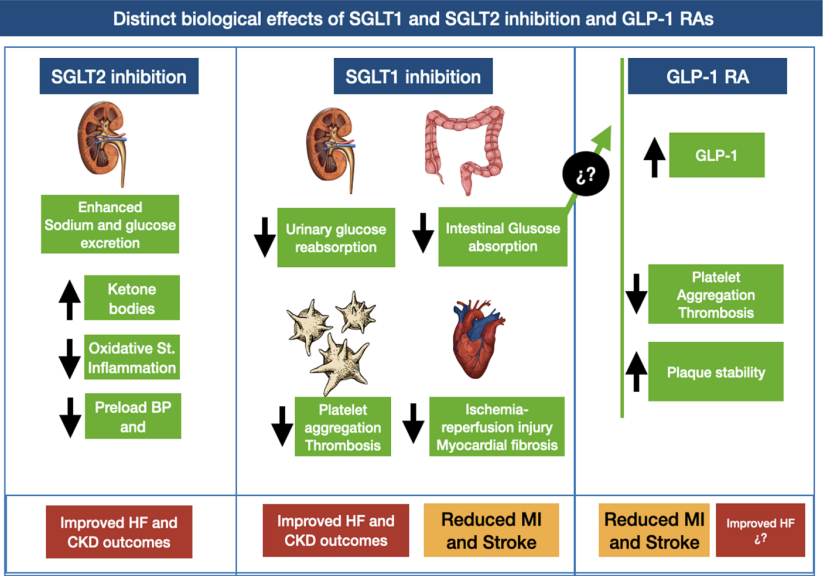


Figura 8. Comparación de los efectos biológicos de los SGLT2-i frente a los inhibidores duales de SGLT1/2 (15).

Otro factor que nos llamó la atención fue el que, como ya hemos comentado, la DM incrementa el riesgo de eventos aterotrombóticos (infartos y embolias), pero que curiosamente los SGLT2-i reducen la mortalidad pero no tienen ningún impacto en la tasa de infartos y/o embolias. Revisando el papel de los receptores SGLT1 en situaciones de isquemia, vimos que su sobreexpresión induce un incremento en la actividad del enzima AMPK (quinasa activada por el AMP) con el consiguiente incremento en la síntesis y liberación de radicales libres que perpetúan la isquemia tisular. La figura 8 presenta las diferencias entre los inhibidores duales del SGLT1/2 frente a los inhibidores específicos de los SGLT2. Los receptores SGLT1, además de su presencia renal, también están expresados en el intestino, donde juegan un papel importante en la absorción de la glucosa exógena. La inhibición de estos receptores, al reducir la absorción de glucosa intestinal, induce un incremento en la síntesis de GLP-1, lo que le permite funcionar como un agonista del GLP-1 (15).

La sotagliflozina es el primero de los inhibidores del SGLT1 aprobada por la FDA y la EMA para el tratamiento de diabetes. Dos estudios clínicos, el SCORED con pacientes diabéticos y enfermedad renal cró-

nica (16) y el SOLOIST con pacientes diabéticos con empeoramiento de la IC (17) mostraron su eficacia reduciendo la mortalidad y las hospitalizaciones, pero también fueron capaces de reducir en un 30% la incidencia de eventos aterotrombóticos (infartos y embolias).

Estas observaciones generaron varias preguntas;

—¿Serán los SGLT1/2-i eficaces también en pacientes no diabéticos de una manera similar a los SGLT2-i?

—¿Podemos diferenciar la actividad antitrombótica de los SGLT1/2-1 de los SGLT2-i?

Sean pacientes, estas son preguntas que actualmente intentamos responder en los estudios clínicos SOTA-P-CARDIA y SOTA-THROMBOSIS.

El estudio **SOTA-P-CARDIA (NCT 05562063)**, randomiza pacientes de IC no diabéticos a recibir sotagliflozina o placebo por un periodo de 6 meses. El diseño y los métodos son muy parecidos al ya comentado estudio EMPA-TROPISM. Los objetivos son el demostrar que la sotagliflozina tendrá unos efectos similares, sino mejores, que la empagliflozina, en una población de IC pero sin diabetes. Esperamos tener los resultados en los próximos seis meses (18)

El estudio **SOTA-THROMBOSIS (NCT 06618976)** utiliza un diseño de cross-over donde sujetos sanos, son randomizados a recibir sotagliflozina o empagliflozina durante 1 mes, con un periodo de lavado de 1 mes entre tratamientos. Al final de cada uno de los periodos de tratamiento mediremos varios parámetros de trombogenicidad, actividad plaquetaria y cinética de formación de trombos. El objetivo es el demostrar una mayor actividad antitrombótica de la sotagliflozina frente a los niveles basales de antes de iniciar los tratamientos y al mismo tiempo compararlos con los efectos de la empagliflozina.

Estimados asistentes no quiero despedirme de Uds. sin agradecerles su gentil presencia a este acto. Como dije al principio la investigación hoy en día es fruto de la colaboración de un equipo. Yo me considero muy afortunado por poder compartir esta experiencia de más de 40 años dedicados a la investigación biomédica con un gran número de excelentes maestros, colaboradores; a todos ellos les doy las gracias porque sin su ayuda yo no estaría hoy aquí.

Y acabar expresando nuevamente las gracias al Comité de la Academia el Reino de Aragón que me ha dado el inmenso placer y honor que representa el ser nominado Académico de Honor de una Institución tan egregia como esta y a la cual me unen unos lazos familiares.

Muchas gracias a todos.

REFERENCIAS

- (1) Flores E, Santos-Gallego CG, Diaz-Mejía N, Badimon JJ. Do the SGLT-2 Inhibitors Offer More than Hypoglycemic Activity? *Cardiovasc Drugs Ther.* 2018;32(2):213-222. doi: 10.1007/s10557-018-6786-x.
- (2) Zinman B, Wanner C, M.D, Lachin JM, David Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
- (3) Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato, ET, Cahn A, Silverman MG et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-357 doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
- (4) Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-2306 doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
- (5) Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack Cannon CP, Mancuso J, Huck S, Masiukiewick U, Charbonnel B et al., Design and baseline characteristics of the eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety CardioVascular outcomes trial (VERTIS-CV) *Am Heart J.* 2018;206:11-23. doi: 10.1016/j.ahj.2018.08.016.
- (6) Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, Ishikawa K, Watanabe S, Picatoste B, Flores E, Garcia-Ropero A, Sanz J, Hajjar RJ, Fuster V, Badimon JJ. Empagliflozin Ameliorates Adverse Left Ventricular Remodeling in Nondiabetic Heart Failure by Enhancing Myocardial Energetics. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(15):1931-1944. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.056.

- (7) Santos-Gallego CG, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney SP, Contreras JP, Fergus I, Abascal V, Moreno P, Atallah-Lajam F, Tamler R, Lala A, Sanz J, Fuster V, Badimon JJ. Rationale and Design of the EMPA-TROPISM Trial (ATRU-4): Are the «Cardiac Benefits» of Empagliflozin Independent of its Hypoglycemic Activity? *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019;33(1):87-95. doi: 10.1007/s10557-018-06850-0.
- (8) Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney S, Macaluso F, Sartori S, Roque M, Sabatel-Perez F, Rodriguez-Cordero A, Zafar MU, Fergus I, Atallah-Lajam F, Contreras JP, Varley C, Moreno PR, Abascal VM, Lala A, Tamler R, Sanz J, Fuster V, Badimon JJ; EMPA-TROPISM (ATRU-4) Investigators. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(3):243-255. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.008.
- (9) Requena-Ibáñez JA, Santos-Gallego CG, Rodriguez-Cordero A, Vargas-Delgado AP, Mancini D, Sartori S, Atallah-Lajam F, Giannarelli C, Macaluso F, Lala A, Sanz J, Fuster V, Badimon JJ. Mechanistic Insights of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With HFrEF: From the EMPA-TROPISM Study. *JACC Heart Fail.* 2021;9(8):578-589. doi: 10.1016/j.jchf.2021.04.014.
- (10) Rastogi A, Januzzi JL. Pleiotropic Effects of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Cardiovascular Disease and Chronic Kidney Disease. *J Clin Med* 2023;12(8):2824. doi: 10.3390/jcm12082824.
- (11) Yurista SR, Chong CR, Badimon JJ, Kelly DP, de Boer RA, Westenbrink DB. Therapeutic Potential of Ketone Bodies for Patients With Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2021;77(13):1660-1669. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.065.
- (12) Santos-Gallego CG, Requena-Ibáñez JA, Picatoste B, Fardman B, Ishikawa K, Mazurek R, Pieper M, Sartori S, Rodriguez-Capitán J, Fuster V, Badimon JJ. Cardioprotective Effect of Empagliflozin and Circulating Ketone Bodies During Acute Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2023;16(4):e015298. doi: 10.1161/circimaging.123.015298.
- (13) Angermann CE, Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, Sehner S, Zeller T, Gerhardt LMS, Maack C, Sanz J, Frantz S, Fuster V, Ertl G, Badimon JJ. Empagliflozin effects on iron metabolism as a possible mechanism for improved clinical outcomes in non-diabetic patients with systolic heart failure *Nat Cardiovasc Res.* 2023;2(11):1032-1043. doi: 10.1038/s44161-023-00352-5.

- (14) Angermann CE, Sehner S, Gerhardt LMS, Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, Zeller T, Maack C, Sanz J, Frantz S, Ertl G, Badimon JJ. Anaemia predicts iron homoeostasis dysregulation and modulates the response to empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction: the EMPATROPISM-FE trial Eur Heart J. 2025;46(16):1507-1523. doi: 10.1093/eurheartj/ehae917.
- (15) Enrique Sanchez-Muñoz E, Requena-Ibáñez JA, Badimon JJ. Dual SGLT1 and SGLT2 inhibition: more than the sum of its parts Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2024;77:510-514. doi: 10.1016/j.rec.2024.01.011.
- (16) Bhatt, DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, Julia B. Lewis JB, for the SCORED trial. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2021;384:129-139. doi: 10.1056/NEJMoa203018
- (17) Bhatt AS, Bhatt DL, Steg PG, Szarek M, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, Lewis JB, Riddle MC, Voors AA, Metra M, Lund LH, Testani JM, Wilcox CS, Davies M, Pitt B, Kosiborod MN. Effects of Sotagliflozin on Health Status in Patients With Worsening Heart Failure: Results From SOLOIST-WHF. J Am Coll Cardiol 2024;84(12):1078-1088. doi: 10.1016/j.jacc.2024.06.036.
- (18) Soto Pérez M, Rodríguez-Capitán J, Requena-Ibáñez JA, – Gallego CG Zafar MU, Escolar G, Mancini M, Mitter S, Lam D, Contreras JP, Fergus I, Atallah-Lajam F, Abascal V, Lala A, Moreno P, Moss N, Lerakis S, Sanz J, Fuster V, Badimon JJ. Rationale and Design of the SOTA-P-CARDIA Trial (ATRU-V): Sotagliflozin in HFpEF Patients Without Diabetes. Cardiovasc Drugs Ther 2025;39(1):155-164. doi: 10.1007/s10557-023-07469-6.

Laudatio

Ilmo. Sr. D. Jesús de la Osada García

Académico de Número y Vicepresidente

Es todo un honor dar cumplimiento al encargo de la Junta de Gobierno, y de su presidente en particular, de acometer la contestación al Profesor Badimón en su recepción como Académico de Honor de esta corporación.

Me resulta particularmente grata la tarea por tratarse de una persona a la que me une amistad y respeto, porque viene avalado por un currículum excepcional, es uno de los grandes líderes en la aterotrombosis, y no por ello ha dejado de mostrarnos su laboratorio del Mount Sinaí con la ilusión y pasión que le caracterizan.

Sirva esta ocasión para exponerles la trayectoria profesional y científica del Profesor Badimón, que le han hecho acreedor de la presente distinción. Experiencia y saber que, sin lugar a dudas, pondrá al servicio de esta Corporación para enaltecerla.

Mi relación con el profesor Badimón se inició en el año 1995 durante el Congreso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis que tuvo lugar en La Coruña. Desde entonces, nuestra trayectoria se ha mantenido gracias a compartir puntos de vista e intereses científicos. Con el tiempo y los repetidos encuentros en diversas reuniones ha sido como reencontrarse con un hermano. Por invitación suya, en el 1997, tuvimos la oportunidad de visitar su laboratorio de Nueva York y disfrutar de su cordialidad.

Confío que estos años de amistad y compañerismo no sean un óbice para perfilar con lucidez los hitos más destacados de la carrera científica del Dr Badimón para que ustedes puedan juzgar la exactitud de mis afirmaciones.

El profesor Badimón realizó sus estudios universitarios en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona donde se licenció en 1977. En 1981, obtuvo el título de Doctor en Farmacia en dicha Universidad con la tesis doctoral titulada: «Implicación del sistema hemostático en la etiopatogenia de la arteriosclerosis». Su trabajo constituyó un importante avance en la fructífera línea de investigación dirigida por el Dr. Carlos Alonso Villaverde Grote en el Departamento de Far-

macología del antiguo Patronato Juan de la Cierva – Consejo Superior de Investigaciones Científicas de Barcelona. Fue allí donde inició su andadura científica-profesional y permaneció hasta el 1983. En dicho año, se trasladó a la Atherosclerosis Research Unit de la Clínica Mayo en Rochester, Minnesota donde comenzó a trabajar con Bruce Kottke y Simon Mao. Allí conocería al profesor Valentín Fuster. Desde entonces sus trayectorias han estado estrechamente vinculadas. Al poco se incorporó a la Facultad de Medicina del hospital Mount Sinai donde permaneció hasta 1991. Entre los años 1991-1994 fue Assistant Professor of Medicine del Massachusetts General Hospital de la Universidad de Harvard en Boston. En 1995 vuelve de nuevo al hospital Mount Sinai de Nueva York como profesor titular de Medicina y director del laboratorio de Biología Cardiovascular. En 2001 fue nombrado catedrático y director de la Unidad de Investigación en Aterotrombosis de dicho hospital. Puesto en el que continúa en la actualidad.

Su actividad docente universitaria durante estos más de treinta años se ha reflejado en formación en el área de su especialidad para estudiantes y residentes de Medicina fundamentalmente. Ha supervisado diversos trabajos fin de grado, máster y Tesis Doctorales. Destaca el doctor Badimón, entre otras cualidades positivas, por su tesón, dedicación y capacidad para transmitir ideas con extraordinaria eficacia e ilusión.

El Dr Badimón ha tenido financiación del National Institute of Health, American College of Cardiology, American Heart Association y diversas empresas farmacéuticas.

Su trayectoria como investigador y docente ha cristalizado en numerosos cursos y conferencias impartidas, además de más de 447 artículos de investigación recogidos en bases de datos internacionales. Todos sus trabajos reúnen un total de 37.634 citas. Su índice H es de 93. Para quienes no estén familiarizados, esto significa que 93 de sus trabajos tienen más de 93 citaciones. De hecho, su trabajo publicado en el New England Journal of Medicine de 1992 ha sido citado 2.737 veces por otros autores. Estas cifras son de auténtico liderazgo mundial en el campo y por lo cual esta Academia se honra con su presencia. A mí me resulta particularmente emotivo comentar su trabajo del J. Clin Invest del 1990, con 624 citas, en el que demostraron que las lipoproteínas de alta densidad permitían la regresión de la aterosclerosis ya que fue por el cual le descubrí.

Además, ejerce como revisor de prestigiosas revistas, así como evaluador para diversos organismos encargados de la financiación de pro-

yectos de investigación. Sus participaciones en congresos dentro y fuera de España son numerosísimas y en ellas ha intervenido como ponente invitado.

Todo lo anterior le ha llevado a la concesión de varios Premios destacaré el otorgado por el American College of Cardiology. También ha sido nombrado Doctor Honoris causa por varias Universidades.

Sería muy prolijo el detallar aquí los muchos y diversos méritos por los que el Doctor Badimón ha sido elegido y les ruego acepten ese somero bosquejo como muestra.

Otra prueba evidente de la capacidad intelectual del Doctor Badimón es el discurso que acabamos de escuchar, trazado con la firmeza de una mente serena y con la precisión verbal de auténtico especialista que sabe ver con profundidad y perspectiva.

En su discurso, el doctor Badimón nos ha introducido a la acción de los inhibidores del transportador renal de glucosa dependiente de sodio (SGLT2) como agentes para controlar la insuficiencia cardiaca. Nos ha transmitido su experiencia con estos agentes en normoglucemia que permiten postular un mecanismo alternativo de la glucemia para mejorar la función cardiaca. Sus trabajos apuntan al papel del tejido graso pericárdico.

Hoy gracias a este discurso, somos conscientes del potencial farmacológico de este grupo farmacológico en la insuficiencia cardiaca y asistimos a un reposicionamiento. Abre el camino para estudiar el potencial de los diferentes agentes disponibles en la actualidad en esta nueva entidad.

Mi más sincera enhorabuena, por su discurso y por su trayectoria científica. Felicitación que quiero hacer extensiva a su familia.

Sirvan estas palabras de bienvenida, en nombre de todos los académicos y académicas, para formular el deseo de que su permanencia entre nosotros sea muy fructífera. Confiamos que su talento, experiencia y entusiasmo encuentren entre nosotros el entorno propicio para el fortalecimiento de las tareas académicas y para un mayor prestigio de esta Corporación.

Profesor Dr. Badimón, Juanjo

¡¡¡Muchas felicidades!!!

Muchas gracias

Edición patrocinada por:



Colegio
Oficial
Farmacéuticos
Zaragoza