

Protección renal con iSGLT-2

Diego Murillo García

Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria del Servicio Extremeño de Salud

RESUMEN

La diabetes mellitus es la principal causa de enfermedad renal y de tratamiento con diálisis en nuestro medio. La mortalidad, morbilidad y los riesgos de hipoglucemias de estos pacientes es mayor que en la población general. Por todo ello, el manejo de la enfermedad renal diabética (ERD) es realmente complejo.

Los iSGLT-2, canaglifozina, empaglifozina y dapaglifozina, son los fármacos más recomendables para la prevención de riesgo cardiovascular y nefroprotectores en el contexto de ERD. Los iSGLT-2 han sido sugeridos como terapia de primera línea en las guías KDIGO. El estudio CREDENCE ha sido pionero al demostrar estos beneficios con canaglifozina.

Palabras clave: enfermedad renal diabética, CREDENCE.

Keywords: diabetic kidney disease, CREDENCE.

INTRODUCCIÓN

La combinación en un mismo paciente de diabetes mellitus y enfermedad renal diabética (ERD), hacen de este un paciente realmente complejo, en el que la mortalidad (superando, según diferentes publicaciones, hasta en cuatro veces a la población general), morbilidad y los riesgos de hipoglucemias están aumentados, siendo esta la primera causa de tratamiento renal sustitutivo¹. Por ello, este tipo de pacientes debe ser valorado de manera integral y multidisciplinar, planteando objetivos comunes, encaminados a evitar la progresión de la enfermedad renal diabética y, en consecuencia, retrasando o evitando la necesidad de dializar a los pacientes, y, al mismo tiempo, tratando de conseguir objetivos metabólicos individualizados para cada paciente^{1,2}.

En relación con esta complicación de la diabetes, hemos observado cómo el concepto de nefropatía diabética dio paso al de enfermedad renal diabética, englobando de esta manera a todos los pacientes con diabetes y compromiso renal. Esta enfermedad renal diabética presenta, a su vez, dos variedades o fenotipos, el clásico o albuminúrico y el no albuminúrico.¹

Durante años, hemos visto cómo ralentizar esta progresión, ha sido realmente difícil, un porcentaje importante de nuestros pacientes con diabetes terminaban necesitando esta comentada diálisis.

Con la llegada de los iSGLT-2, se produjo, casi sin saberlo inicialmente, un verdadero cambio en el paradigma del abordaje terapéutico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), consiguiendo enlentecer la enfermedad renal diabética con su ayuda².

De manera paralela, hemos podido observar cómo inicialmente se recomienda con perfiles de filtrado glomerular estimado (FGE) mayores de 60 ml/min/1,73 m², hasta, según las últimas publicaciones, poderse iniciar en filtrados superiores a 25 ml/min/1,73 m², pudiendo continuar con su uso hasta el inicio de la diálisis³.

EPIDEMIOLOGÍA

En el año 2012, con la publicación del estudio Di@bet.es observamos cómo se confirmaba los datos de prevalencia nacional. El 13,79 % de la población española padece la enfermedad y, de este porcentaje, observamos cómo el 7,78 % conocían este dato y el 6,01 % aún no habían sido diagnosticados⁴.

De la totalidad de los pacientes con diabetes mellitus, según los datos de la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés), se estima que al menos entre el 25 y 35 %

padecen en el momento actual enfermedad renal diabética en distintos estadios⁴.

En términos extrapolables a la población española, siendo en el censo de 2021 de unos 47.500.000 habitantes y aplicando los porcentajes del estudio previamente citado, diríamos que tenemos alrededor de 617.500 pacientes con diabetes (conocida o no conocida) y, de ellos, entre 154.370 y 216.125 pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica en el momento actual, poniendo así de manifiesto la magnitud del problema⁴.

DIABETES Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

De todos es sabido cómo realizar un correcto diagnóstico de diabetes en general y de DM2 en particular, sin embargo cuando hablamos de enfermedad renal crónica, o enfermedad renal diabética, sí aparecen más sombras a la hora de afinar en el diagnóstico. El diagnóstico está basado en la mayoría de los casos, en las cifras de filtrado y deja de lado la presencia o ausencia de albuminuria, pero es esta proteinuria, junto con la bajada paulatina de las cifras de filtrado, la que nos va a dar el diagnóstico de enfermedad renal diabética.

Por todo ello, podemos definir la enfermedad renal diabética, como el aumento de la albuminuria (> 30 mg/nmol) acompañado de la reducción progresiva de la tasa de filtrado glomerular⁵.

Situando estas dos entidades en contexto, los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y más de diez años de evolución,

presentan un riesgo elevado de padecer esta enfermedad renal, al igual que los pacientes con DM2 desde el momento del diagnóstico (al desconocer los años de evolución de la misma) y especialmente cuando la diabetes está asociada ya a una afectación oftalmológica o de retinopatía diabética. No obstante, no podemos olvidar otras posibilidades, como por ejemplo el síndrome nefrótico, la disminución rápida de las tasas de filtrado, sedimento urinario activo (cilindruria), entre otros⁵.

La presencia de estas dos entidades (albuminuria y tasa de filtrado) no solo nos dará el diagnóstico de enfermedad renal crónica, o diabética, sino que, además, nos aportará información sobre el pronóstico en base a la patología renal.

TRATAMIENTO

Para realizar una valoración correcta y sencilla del tratamiento de la enfermedad renal crónica en los pacientes con DM2, podemos utilizar el nuevo algoritmo de la redGPDS (Figura 1).

Focalizándonos en el tema que nos atañe, vemos en dicho algoritmo, cómo los iSGLT-2 se sitúan al mismo nivel que la metformina como primer escalón terapéutico, siendo los arGPL-1 el tercer fármaco, en los casos que se precise intensificación (elección de fármacos sujetos a función renal y/o alergias o intolerancias), por lo que podemos deducir la corriente actual de no solo centrarnos en el control de la glucemia, sino en la importancia de elegir fármacos que ayuden a dicho control

Tabla 1. Pronóstico de enfermedad renal según tasa de filtrado y albuminuria⁵.

				Categorías por albuminuria, descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol
Categorías por FGe, descripción y rango (ml/min/1,73 m ²)	G1	Normal o alto	≥ 90			
	G2	Levemente disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	ERT	< 15			

Fuente: Górriz *et al.*⁵

Figura 1. Algoritmo redGDPS 2023.

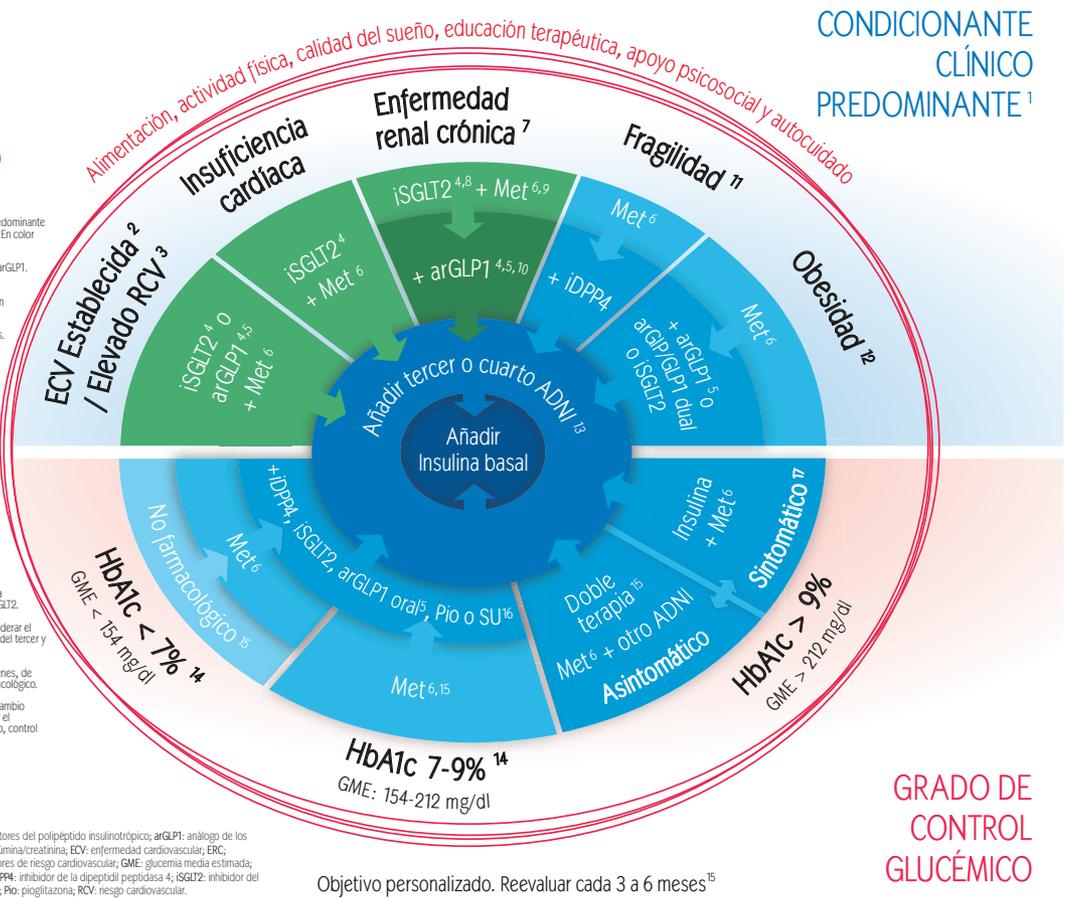


ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA DM2 | redGDPS 2023

1. La elección del fármaco según el condicionante clínico predominante prevalece sobre la elección respecto a los valores de HbA1c. En color verde opciones con evidencias en reducción de eventos.
2. Si antecedentes de ictus, preferiblemente pioglitazona o arGLP1.
3. Se considera elevado RCV si ≥ 3 FRCV. Obesidad, HTA, hipercolesterolemia, tabaquismo, albuminuria, FG < 60 ml/min o antecedentes familiares de ECV precoz.
4. iSGLT2 y/o arGLP1 con evidencias en reducción de eventos.
5. Actualmente en España, los arGLP1 solamente están financiados si IMC ≥ 30 kg/m² al inicio del tratamiento.
6. Titular la dosis de Metformina para mejorar la tolerancia digestiva.
7. Si FG < 15 ml/min preferible iDPP4, repaglinida o pioglitazona.
8. Cana, Dapa o Empagliflozina si FG ≥ 20 ml/min.
9. Reducir dosis metformina a la mitad si FG < 45 ml/min y suspender si FG < 30 ml/min.
10. Liraglutida, Dulaglutida y Semaglutida se pueden prescribir si FG ≥ 15 ml/min.
11. Se recomienda desintensificar o simplificar los regímenes terapéuticos complejos. En pacientes con ECV, elevado RCV, IC o ERC utilizar iSGLT2 o arGLP1, si no hay contraindicación.
12. Si IMC > 35kg/m² de elección arGLP1 y considerar cirugía bariátrica. Si esteatosis hepática pioglitazona, arGLP1 y/o iSGLT2.
13. No asociar iDPP4 con arGLP1 ni SU con repaglinida. Considerar el perfil del paciente y su función renal a la hora de la elección del tercer y cuarto fármaco.
14. Considerar un objetivo de HbA1c < 6,5% en pacientes jóvenes, de reciente diagnóstico, en monoterapia o tratamiento no farmacológico.
15. Reevaluar HbA1c a los 3 meses tras inicio o después de cambio terapéutico. Intensificar tratamiento en caso de no conseguir el objetivo personalizado. Cuando se ha conseguido el objetivo, control de HbA1c cada 6 meses.
16. Gliclazida o glimepirida son las de elección.
17. Clínica cardinal: poliuria, polidipsia y pérdida de peso.

ABREVIATURAS:

ADNI: antidiabético no insulínico; arGP: análogo de los receptores del polipéptido insulínico; arGLP1: análogo de los receptores del péptido similar al glucagón; CAC: cociente albúmina/creatinina; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; GME: glucemia media estimada; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IC: insuficiencia cardíaca; iDPP4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT2: inhibidor del co-transportador de sodio y glucosa tipo 2; Met: metformina; Pio: pioglitazona; RCV: riesgo cardiovascular.



Objetivo personalizado. Reevaluar cada 3 a 6 meses¹⁵

Fuente: Mata *et al.*⁶

metabólico de la diabetes, pero al mismo tiempo colaboren en la nefroprotección^{6,7}.

De hecho, acorde con las fichas técnicas de los productos, podemos ver cómo a menor capacidad de filtrado renal, más se restringe el abanico de fármacos disponibles, viendo cómo la metformina necesitará ajuste o retirada en cifras. Sin embargo veremos cómo los iSGLT-2, pueden mantenerse hasta diálisis o trasplante renal, perdiendo eficacia antidiabética, pero manteniendo función nefroprotectora^{8,9}.

iSGLT-2

Hablamos de fármacos ampliamente conocidos, podemos decir que son los últimos antidiabéticos no insulínicos que se han unido a nuestro arsenal terapéutico (próximamente los penúltimos, con la comercialización de los polipéptidos inhibidores gástricos o GIP) y, como sabemos, han supuesto una

auténtica revolución en el campo de la diabetes, especialmente en las distintas situaciones clínicas que pueden sufrir nuestros pacientes con diabetes. Según los diferentes algoritmos en general, y el mencionado de la redGDPS en particular, vemos como en primera, segunda o tercera línea, están presentes los iSGLT-2 en todas las situaciones mencionadas (en fragilidad, dependerá del grado de fragilidad del paciente, pudiendo estar recomendados en grado 1 y 2, y siendo debatibles en grado 3), por ello, y haciendo un símil con ciertos antibióticos, podríamos considerarlos como antidiabéticos no insulínicos de amplio espectro.

El mecanismo antidiabético es sencillo, generan una pérdida urinaria de 50-100 gramos diarios de glucosa, de manera paralela, aumentan la eliminación urinaria de sodio con cierto grado de poliuria asociada^{9,10}.

En general, a menor grado de filtrado glomerular y/o mayor excreción proteica, podemos decir que los iSGLT-2 pierden eficacia en el control de la glucemia, y por ende de la diabetes,

Tabla 2. Tabla de ajuste de antidiabéticos no insulínicos acorde con las cifras de filtrado.

ESTADIOS DE ENFERMEDAD RENAL CRONICA		FILTRADO GLOMERULAR (FG) (ml/min/1,73 m ²)						
		LEVE		MODERADA		GRAVE	TERMINAL	
		1 FG ≥ 90	2 FG ≥ 60-89	3a FG ≥ 45-59	3b FG ≥ 30-44	4 FG ≥ 15-29	5 FG ≤ 15	
BIGUANIDAS <small>Evitar en condiciones que incrementen el riesgo de acidosis láctica</small>	METFORMINA	3000 mg/ día		2000 mg/ día		1000 MG		NO RECOMENDADA
SULFONILUREAS <small>Dosis conservadora para evitar hipoglucemia</small>	GLICAZIDA (DIAMICRON®)	30 mg/ día						NO RECOMENDADA
	GLIPIZIDA (MINODIAB®)	5 mg/ día	2,5 mg/ día (2,5 mg a 40 mg/día (dosis superior a 15 mg deberían ser divididas en al menos 2 tomas)					
	GLIMEPIRIDA (AMARVIL®)	Con precaución (monitorización). Ajuste de dosis						NO RECOMENDADA
	GLIBENCLAMIDA (DAONIL®, EUGLUCON®)	Con precaución (monitorizar)						NO RECOMENDADA
	GLIQUIDONA (GLURENOR®)	Eliminación renal <5% (monitorizar)						NO RECOMENDADA
GLINIDAS	REPAGLINIDINA (NOVONORM®, PRAINDIN®)	0,5-1 mg/24 h		Inicio con 0,5 mg				
GLITAZONAS TIAZOLIDIONAS	PIOGLITAZONA <small>Riesgo de retención de agua y sodio</small>	15-30 mg/día						NO RECOMENDADA
INHIDORES DE LA αGLUCOSIDASA	ACARBOSA (GLUCOBAY®, GLUMIDA®)	50-100 mg 3 veces al día						NO, si FG <25
	MIGLITOL (DIABOL®, PLUMAROL®)	50 mg 3 veces al día						NO, si FG <25
INHIBIDORES DE LA DPP4 (IDPP4)	LINAGLIPTINA (TRAJENTA®)	5 mg/día						
	SAXAGLIPTINA (ONGLYZA®)	5 mg/día		2,5 mg/día				NO RECOMENDADA
	SITAGLIPTINA (JANUVIA®, TESAVEL®, XELVIA®)	100mg/días		50mg/día		25mg/día		
	VILDAGLIPTINA (GALVUS®, JALRA®, ICANDRA®)	50mg/12 horas		50mg/día				
	ALOGLIPTINA (VIPIDIA®)	25mg/día		12,5mg/día		6,25 mg/día		6,25 mg/día. No en diálisis peritoneal
INHIBIDORES DE LA SGLT-2 (iSGLT2)	DAPAGLIFOZINA (FORXIGA®, EDISTRIDE®) <small>En pacientes con IC con o sin DM2 dar 10 mg/día</small>	10 mg/día		La eficacia hipoglucemiante se reduce en pacientes con TFG < 45 ml/min		NO INICIAR CON FG <25 ml/min Se puede mantener hasta diálisis o trasplante		
	EMPAGLIFOZINA (JARDIANCE®)	10-25 mg/día.		10 mg/día.		10 mg/día. En IC 10 mg/d si FG >20	NO INICIAR En IC 10 mg/d mantener hasta FG 20	
	CANAGLIFOZINA (INVOCAN®)	Iniciar con 100 mg/día. Si tolera y necesita control glucemia se puede aumentar hasta 300 mg.		100 mg/día		100mg/día solo si albuminuria >300 mg/g		NO INICIAR Se puede mantener hasta diálisis o trasplante
AGONISTAS GLP-1 (ArGLP-1)	SEMAGLUTIDA (OZEMPRIC®) 0,25, 0,5 y 1 mg/día	0,25-1 mg/semana						NO RECOMENDADA
	SEMAGLUTIDA SC (RYBELSUS®) 3, 7 y 14 mg	7-14 mg/24 horas						NO RECOMENDADA
	EXENATIDE (BYETTA®)	5 µg o 10 µg/12 horas						NO RECOMENDADA
	EXENATIDE SEMANAL (BYDUREON®)	2 mg/semana						NO RECOMENDADA
	LIRAGLUTIDA (VICTOZA®)	0,6 - 1,2 - 1,8 mg/día						NO RECOMENDADA
	LIXISENATIDA (LYXUMIA®)	20 µg/día						NO RECOMENDADA
	DULAGLUTIDA (TRULICITY®)	0,75-1,5 mg/semana						NO RECOMENDADA
POLIPEPTIDOS INHIBIDORES GASTRICOS (GIP)	TERZIPATIDA (Subcutánea)	A estudio						

Fuente: Iaria - Diabetes 2023⁸.

pero, por el contrario, ganan eficacia en el control de la reducción de la proteinuria y, en definitiva, en la ralentización del avance de la enfermedad renal diabética. Este dato se pone de manifiesto, por ejemplo en el estudio CREDENCE, donde con tasas de filtrado más elevado presenta un NNT de 22 para disminuir el riesgo compuesto de duplicar la creatinina sérica basal, enfermedad renal terminal o muerte por causas renales, por un NNT de 16 cuando este filtrado disminuye¹¹.

EVIDENCIA SOBRE ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA

Pronto, y dada la importancia del riñón en esta nueva vía de abordaje de la diabetes, los estudios se fueron focalizando en este órgano en general, y en la enfermedad renal diabética y enfermedad renal crónica en particular, siendo el estudio

CREDENCE pionero en este sentido, comparando los resultados obtenidos en pacientes que recibían tratamiento con canaglifozina versus placebo. Para realizar el estudio se seleccionaron 4.401 pacientes con albuminuria, DM2 y enfermedad renal, incluyeron pacientes con TFG > 30 ml/min/1,73 m², y relación albumina/creatinuria media de 927 mg/g. Los resultados fueron contundentes, canaglifozina evidenció una disminución del 34 % del riesgo compuesto de duplicar la creatinina sérica basal, enfermedad renal terminal o muerte por causas renales (HR 0,66 (0,53-0,81); p < 0,001). Además, la canaglifozina redujo los eventos cardiovasculares mayores (MACE 3-P: mortalidad cardiovascular, infarto no mortal, ictus no mortal) en un 20 % (HR 0,80 (0,67-0,95); p < 0,01) y hHF en un 39 % (HR 0,61 (0,47-0,8); p < 0,001). El estudio fue detenido por la Food and Drug Administration (FDA) a mitad del proyecto por los buenos resultados obtenidos, dejando de ser ético la utilización del placebo¹¹.

Por otra parte, el estudio DAPA-CKD, que incluyó pacientes con ERC no diabética, en pacientes con TFG 25-75 ml/min/1,73 m², y albuminuria, dapagliflozina demostró efectividad y eficacia, alcanzando cifras de reducción del 44 % en el desenlace renal compuesto, en la duplicación de los niveles séricos basales de creatinina, ERT, o mortalidad por causas renales (HR 0,56 (0,45-0,68); p < 0,001)¹².

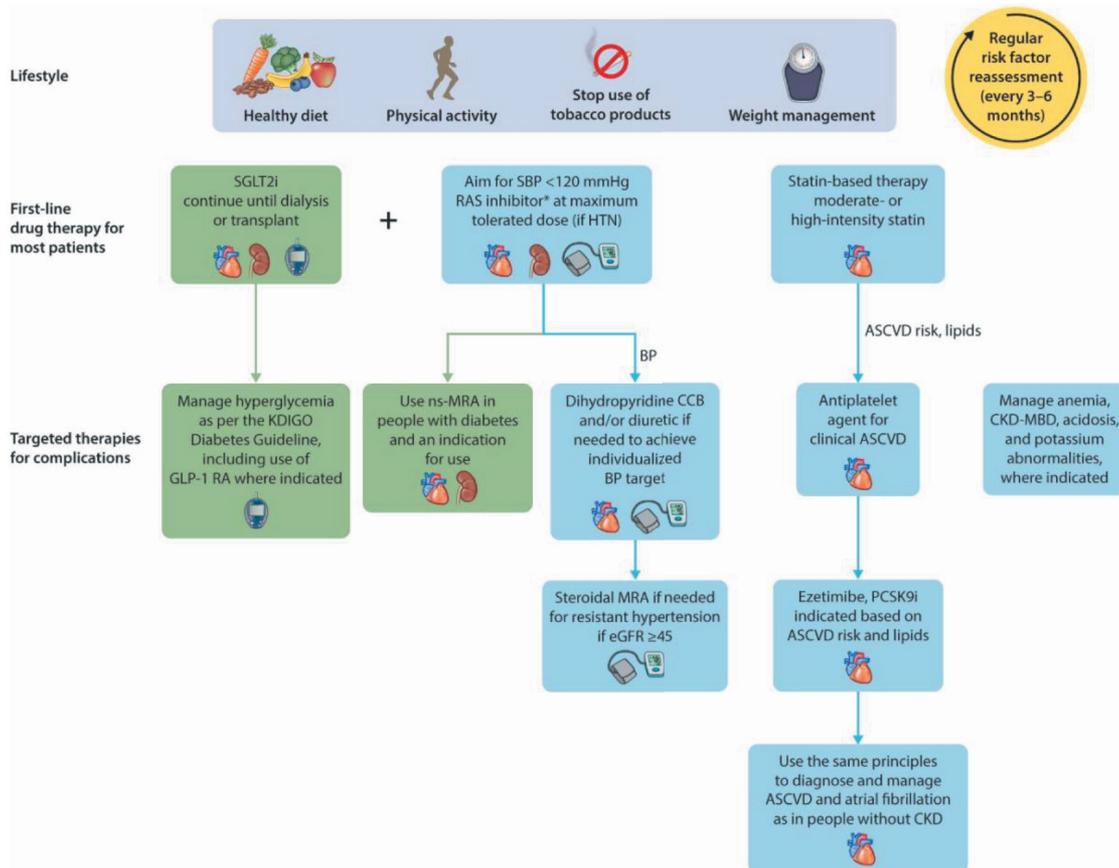
Estos resultados, obviamente y dado el impacto de los mismos, suscitaron rápidamente la necesidad de la realización de un metaanálisis que confirmaron los efectos favorables de iSGLT-2 en el desenlace renal compuesto de duplicación de creatinina sérica basal (40 % de disminución de la TFG), inicio de terapia de reemplazo renal (TRR) o muerte de causas renales (RR 0,63 (0,56-0,71), incluso en presencia de enfermedad cardiovascular o múltiples factores de riesgo (RR 0,67 [0,59-0,76])¹³.

Más recientemente, en el estudio EMPA-KIDNEY, hemos podido observar cómo esta tercera molécula no se quedaba atrás,

presentado una disminución sostenida de la TFGe de ≥ 40 % con respecto al valor inicial, o la muerte por causas renales o cardiovasculares. Para ello, se incluyeron pacientes con enfermedad renal crónica con una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) de al menos 20 pero menos de 45 ml/min/1,73 m² de superficie corporal, o que tenían una TFGe de al menos 45 pero menos de 90 ml/min/1,73 m² con una relación albúmina/creatinina en orina (con albúmina medida en miligramos y creatinina medida en gramos) de al menos 200¹⁴.

Por todo lo expuesto, en el momento actual se aceptan tres moléculas del grupo de iSGLT-2, canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina, como fármacos aptos y recomendables para la prevención de riesgo cardiovascular y nefroprotectores en el contexto de enfermedad renal diabética, recomendando su inicio en pacientes con DM2 con TFG > 20 ml/min/1,73 m² pudiendo, en ciertos casos, mantenerse hasta la diálisis o el trasplante renal. Los tres han sido sugeridos como terapia de primera línea en las guías KDIGO.^{9,15}

Figura 2. Ajuste de antidiabéticos no insulínicos acorde con las cifras de filtrado.



Fuente: Obtenida de guía KDIGO 2023⁹.

CONCLUSIONES

Diabetes y enfermedad renal son un binomio con alta incidencia y en el que debemos pensar, especialmente en los pacientes con más evolución de la primera.

Debemos ahondar en la exploración renal, no solo quedándonos con las cifras de filtrado, sino explorando el daño renal a través de la albuminuria.

La irrupción de los iSGLT-2, en general, ha conllevado un verdadero cambio en el paradigma de abordaje y tratamiento de la enfermedad renal diabética, con estudios de suma potencia al respecto como DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY y CREDENCE.

En referencia a este último estudio, los datos fueron tan abrumadores que tuvo que ser detenido de forma precoz por los buenos resultados, dejando de ser ético tratar a los pacientes con enfermedad renal diabética con placebo para completar el estudio.

A diferencia del tratamiento específico para el control glucémico y metabólico de la diabetes, el estudio CREDENCE puso de manifiesto que, a menor función renal y/o mayor daño renal, más beneficio obtienen los pacientes.

El futuro de los pacientes con diabetes y enfermedad renal diabética es mucho más esperanzador desde la salida de estos fármacos, pudiendo retrasar, o incluso evitar, su llegada a diálisis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-Castelao A, Soler MJ, Górriz Teruel JL, Navarro-González JF, Fernández-Fernández B, de Alvaro Moreno F, Ortiz A. Optimizing the timing of nephrology referral for patients with diabetic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2020 Aug 5;14(1):5-8. doi: 10.1093/ckj/sfaa125.
2. Ortiz A, Ferro CJ, Balafa O, Burnier M, Ekart R, Halimi JM, Kreutz R, Mark PB, Persu A, Rossignol P, Ruilope LM, Schmieder RE, Valdivielso JM, Del Vecchio L, Zoccali C, Mallamaci F, Sarafidis P; European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) Working Group of the European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney Working Group of the European Society of Hypertension (ESH). Mineralocorticoid receptor antagonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2023 Jan 23;38(1):10-25. doi: 10.1093/ndt/gfab167.
3. Arroyo D, Goicoechea Diezandino M. Fármacos antidiabéticos en la Enfermedad Renal Crónica. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día*. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/512>
4. Soriguer F, Valdés S, Rojo G. El estudio Di@bet.es, ¿y ahora qué?, Avances en Diabetología. 11343230. doi: 10.1016/j.avdiab.2012.06.001. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-avances-diabetologia-326-articulo-el-estudio-dibetes-y-ahora-S1134323012000683>
5. Górriz JL, Puchades MJ. Detección de la enfermedad renal crónica mediante la determinación de filtrado glomerular estimado y albuminuria. ¿Estamos incumpliendo las recomendaciones de las guías? *Medicina de Familia. SEMERGEN*. doi: 10.1016/j.semerg.2018.03.001. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-deteccion-enfermedad-renal-cronica-mediante-S1138359318301060>
6. Mata M, Artola S, Díez J, Ezkurra P, Barrot J, García-Soidán FJ, et al. Algoritmo de tratamiento de la DM2, de la redGDPS 2023. Fundación redGDPS.
7. Fernández-Fernández B, Ortiz A. Tratamiento de la Enfermedad Renal Diabética. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día*. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/394>
8. <https://iaria.com/images/entry-pdfs/diabetes-20231.pdf>
9. KDIGO 2023 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.
10. Andrés Torre N. Manejo práctico del paciente en tratamiento con iSGLT2. Cuquerella Medical Communications, 2020. Disponible en: <https://books.google.es/books?id=lyYizwEACAAJ>
11. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
12. Hiddo JL, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease 2020/09/24. *New England Journal of Medicine* 1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2024816>
13. The Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group and the SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *The Lancet*, November 06, 2022. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02074-8.
14. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease, 2022/11/04, *New England Journal of Medicine*, 117-127. doi: 10.1056/NEJMoa2204233. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2204233>
15. American Diabetes Association; Professional Practice Committee: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 1 January 2022; 45 (Supplement_1): S3. doi: 10.2337/dc22-Sppc