

ARTÍCULO DE REVISIÓN**EFFECTOS RENALES Y NEFROPROTECCIÓN INDUCIDOS POR EL INHIBIDOR DEL SGLT₂ EMPAGLIFLOZINA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS: REVISIÓN DE LA LITERATURA***RENAL EFFECTS AND NEPHROPROTECTION INDUCED BY THE SGLT₂ INHIBITOR EMPAGLIFLOZIN IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS: A LITERATURE REVIEW*

Luis E. Morales-Buenrostro⁽¹⁾, Sonia Citlali Juárez-Comboni⁽¹⁾, Jorge Aldrete Velasco⁽²⁾, Alma Nelly Rodríguez Alcocer⁽²⁾

1) Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, México DF, México

2) Centro de Investigación Clínica Paracelsus, México DF, México

Rev Nefrol Dial Traspl. 2017; 37 (1): 48-61

RESUMEN

La insuficiencia renal es una comorbilidad frecuente en pacientes con diabetes mellitus (DM) e incrementa en ellos el riesgo cardiovascular; la hiperglucemia crónica en pacientes con DM induce una gran cantidad de alteraciones directas e indirectas en la estructura y la función renal, y constituye el principal factor para el desarrollo de la nefropatía diabética y la enfermedad renal terminal.

En la presente revisión, se exponen los resultados de los estudios en los que se ha demostrado la alta tolerabilidad de empagliflozina en pacientes diabéticos con insuficiencia renal concomitante en estadios I a III.

Empagliflozina, mediante la inhibición de SGLT₂, ofrece una terapia novedosa con efectos benéficos no sólo sobre el control glucémico, sino también beneficios cardiovasculares y renales, los cuales han sido demostrados en el estudio EMPA-REG OUTCOME y continúan en evaluación en otros estudios.

PALABRAS CLAVE: enfermedad renal crónica; diabetes mellitus; nefroprotección; empagliflozina

ABSTRACT

Chronic kidney disease is a frequent comorbidity in patients with diabetes mellitus (DM) and it increases their cardiovascular risk; chronic hyperglycemia in patients with DM leads to direct and indirect disorders in kidney's structure and function, and it is the principal risk factor for the development of diabetic nephropathy and end-stage renal disease.

In the current review, results of studies are exposed in which high tolerability of empagliflozin is exposed in diabetic patients with kidney disease.

Empagliflozin by inhibiting SGLT₂ provides a novel therapy with benefic effects, not only in glycemic control, but it also has cardiovascular and renal benefits, which they have been demonstrated in the EMPA-REG OUTCOME trial, and continue in evaluation in other studies.

KEYWORDS: chronic kidney disease; diabetes mellitus; nephroprotection; empagliflozin

INTRODUCCIÓN

El grupo de trabajo *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) define la insuficien-

cia renal crónica (IRC) como un conjunto de anomalías renales-funcionales o estructurales caracterizadas por la disminución durante ≥ 3 meses en la tasa de filtración glomerular (TFG ≤ 60 mL/min/1,73 m²) o la evidencia en ese lapso de albuminuria (índice albúmina-creatinina [IA-C] >30 mg/g en al menos dos muestras consecutivas¹⁻³).

Uno de cada tres pacientes diabéticos desarrolla algún grado de IRC; la nefropatía diabética (ND) afecta a 40% de los pacientes con diabetes mellitus (DM) y constituye la principal causa de enfermedad renal terminal (ERT). En pacientes con DM, la albuminuria, además de ser el primer signo de ND, suele preceder a la reducción manifiesta de la función renal⁴⁻⁶.

Tanto la DM como la IRC son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV); los pacientes diabéticos con disfunción renal concomitante tienen un riesgo triplicado de muerte por ECV respecto de aquellos sin insuficiencia renal. Para aquellos con IRC en estadio 3 (TFG estimada [TFGe] entre 30 y 59 mL/min/1,73 m²), el riesgo de muerte es diez veces mayor que el de progresión hacia ERT^{1,7}.

Conceptos clave

En experimentos subclínicos y en estudios clínicos de Fases II y III, el inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT₂) empagliflozina ha demostrado alta tolerancia en pacientes diabéticos con insuficiencia renal concomitante en estadios I a III, además de efectos cardiovasculares y renales positivos:

- En animales se ha demostrado que preserva la función y la masa de las células b pancreáticas.
- Conserva su perfil farmacocinético y su eficacia antihiper glucemiante en pacientes con DM e insuficiencia renal, en quienes no se requiere de ajustes en la dosis. Aunque su eficacia se reduce con el deterioro de la función renal.
- Cuenta con un importante efecto glucosúrico y antihiper glucemiante, al mismo tiempo que incrementa la liberación de sodio hacia la mácula densa, lo que reduce la vasodilatación de la arteriola aferente y potencialmente podría reducir la activación del sistema renina-angiotensina.
- Disminuye la presión intraglomerular, la hiperfiltración renal y la albuminuria.

- Previene la progresión desde la ausencia basal de albuminuria hacia la microalbuminuria, y desde ésta hacia la macroalbuminuria.
- Reduce la velocidad de deterioro de la función renal.
- Tiene beneficios cardiovasculares al reducir la muerte cardiovascular, las muertes de cualquier causa y reducción de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.
- Disminuye las concentraciones de magnesio y de ácido úrico.
- No eleva el riesgo para depleción de volumen, aunque en población de riesgo para deshidratación como ancianos se deberá tener precaución.

Fisiopatología de la nefropatía diabética

En la aparición y el desarrollo de la ND se conjugan las alteraciones producidas por la hiperglucemia crónica que inducen las modificaciones en la estructura y la función renal citadas a continuación.

- **Papel de la hiperglucemia descontrolada.** Este es el factor principal para el desarrollo de ND, debido a los efectos deletéreos que produce⁸⁻⁹:
 - Glucosilación no-enzimática y formación de productos de glucosilación avanzada (PGA). La presencia de PGA acompaña al desarrollo de expansión mesangial, engrosamiento de la membrana basal glomerular y, finalmente, gloméruloesclerosis, además de que altera la función de las proteínas de matriz extracelulares (PME) para endurecerlas y formar uniones cruzadas, con lo que se reduce la digestión enzimática y se favorece el atrapamiento de otras proteínas filtradas (LDL, IgG).
 - Sobreactivación de la vía de los polioles y formación final de sorbitol. El ingreso excesivo de glucosa a las células renales y la sobreactivación de la vía de los polioles inducen exceso de sorbitol y un consecuente desequilibrio en la relación con el mioinositol que altera la osmorregulación celular.
 - Glucotoxicidad. Produce hipertrofia de las células mesangiales e incrementa la transcripción génica y la secreción de PME (colágeno, laminina, fibronectina); en las células tubulares aumenta la producción de colágeno I y IV, y se reducen la actividad

de las metaloproteasas y los mecanismos de degradación extracelular.

- **Hipertensión intraglomerular.** Bajo la influencia de la hiperglucemia crónica, se incrementa el transporte de glucosa en el túbulo proximal. Para lograr esto, se hiperactiva el cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 (SGLT₂), que por cada molécula de glucosa transporta una de sodio, lo cual reduce la llegada de sodio a la mácula densa en la parte distal de la nefrona, lo cual ocasiona dos cambios hemodinámicos en la vasculatura de la nefrona: debido a la retroalimentación túbulo-glomerular, se presenta una vasodilatación de la arteriola aferente; por el otro lado, esta caída en el sodio distal potencialmente puede activar al sistema renina-angiotensina-aldosterona, con vasoconstricción de la arteriola eferente, así, ambos fenómenos conducen a hipertensión intraglomerular¹⁰⁻¹¹. Esta tensión crónica sobre las estructuras glomerulares (mesangio, podocitos, etc.) produce la activación de componentes del sistema inmunitario (inflamación local), incremento del estrés oxidativo y acumulación de PGA. A su vez, dichas alteraciones inducen cambios en la funcionalidad y la arquitectura celulares típicas de la diabetes que originan microalbuminuria, macroalbuminuria y finalmente insuficiencia renal¹.

Por su parte, la sobreactivación del sistema renina-angiotensina estimula la secreción de aldosterona e incrementa la presión arterial sistólica (PAS), además de que genera hipertensión intraglomerular. Todas estas alteraciones favorecen la mesangiólisis presente en la ND¹²⁻¹³.

A su vez, la hipertensión intraglomerular es un importante factor causal de la glomeruloesclerosis progresiva característica de la ND. En la glomeruloesclerosis contribuyen también las alteraciones en los podocitos que incrementan la proteinuria, al mismo tiempo que la propia glomeruloesclerosis favorece el desarrollo de las anomalías anatomopatológicas asociadas con la ND resultantes del daño a las células mesangiales y al incremento en el depósito de matriz extracelular^{12,14}.

- **Papel de la albuminuria.** El glomérulo sano es impermeable a la albúmina. En contraste, bajo la influencia de la hiperglucemia crónica y la acumulación excesiva de matriz

extracelular, se engrosa la membrana basal glomerular e incrementa el volumen de los glomérulos y de la matriz mesangial. En esta situación, el glomérulo diabético desarrolla las alteraciones ilustradas en la **Figura 1**, incluida la albuminuria^{6,15}.

Esta filtración anormal de albúmina forzaría al túbulo proximal a tratar de recuperar la albúmina, incrementando el tráfico transcelular de albúmina, lo que sumado a la hipertensión ocasionará incremento del estrés oxidativo e inflamación local que conducirán a fibrosis túbulo-intersticial. Este incremento del estrés oxidativo e inflamación local se ha visto también con el incremento en el tráfico de glucosa en modelos experimentales¹⁶⁻¹⁸.

Figura 1. Alteraciones patológicas en el glomérulo del paciente diabético. Modificado de referencia¹⁶



Procedimientos diagnósticos

Para el diagnóstico de ND se requiere la presencia de microalbuminuria/albuminuria persistente y/o reducción de la TFG. Es importante señalar que no deberá existir otra enfermedad renal que explique dichas alteraciones y que, aunque es previsible la presencia de retinopatía diabética, esto último no es mandatorio. En algunos

pacientes la primera manifestación clínica de la ND suele ser la presencia de microalbuminuria (una excreción de albúmina de entre 30 y 300 mg/24 h), aunque una buena parte debutarán con deterioro de la función renal⁸.

Debe buscarse en forma dirigida la presencia de nefropatía en todo paciente diabético, iniciando desde el momento de su diagnóstico en el paciente con DM2, y a los cinco años del diagnóstico en los pacientes con DM1. Mientras no exista microalbuminuria, debe buscarse anualmente utilizando los métodos señalados⁸.

Para la American Diabetes Association (ADA), al igual que para la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) y la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH), entre otras asociaciones

médicas de importancia mundial, la clasificación y el diagnóstico de la ND deben basarse en la eliminación de albúmina y en el grado de función renal medida en función de la TFGe. Para tratar de clasificar el grado del daño y, a su vez, establecer el riesgo de progresión, estas asociaciones han adoptado la clasificación de IRC (independientemente de la etiología) en cinco estadios propuesta por el grupo de trabajo para las guías KDOQI, señalada en la parte izquierda del **Cuadro 1**¹⁹, posteriormente modificada por el grupo de trabajo para las guías KDIGO agregando el grado de albuminuria²⁰. En esta clasificación, conforme más se reduzca la TFG o aumente la proteinuria, mayor será el riesgo de progresión, e incluso habrá una mayor asociación con mortalidad.

Cuadro 1. Clasificación de la insuficiencia renal crónica (IRC) sugerida por las guías KDIGO²²

				Categorías de albuminuria (A) persistente		
				A1	A2	A3
				Normal a aumento leve	Aumento moderado	Aumento severo
				< 30 mg/g	30 a 300 mg/g	>300 mg/g
Categorías de TFG (G) (mL/min/1.73 m ²)	G1	Normal o alta	≥ 90	1 (si hay IRC)	1	2
	G2	Disminución leve	60 a 89	1 (si hay IRC)	1	2
	G3a	Disminución leve a moderada	45 a 59	1	2	3
	G3b	Disminución moderada a severa	30 a 44	2	3	3
	G4	Disminución severa	15 a 29	3	3	4+
	G5	Falla renal	< 15	4+	4+	4+

La **insuficiencia renal crónica (IRC)** queda definida por anomalías renales, estructurales o funcionales presentes durante >3 meses, que tienen un impacto sobre la salud.

La **IRC** se clasifica en función de la causa (**C**), la categoría de tasa de filtración glomerular (**G**) y la categoría de albuminuria (**A**).

El pronóstico referente a la **IRC** se determina en función de las categorías **G** y **A**.

Los colores de los recuadros correspondientes a las categorías **G** y **A** indican el **grado de progresión**: **riesgo bajo** (blanco), ante la ausencia de otros marcadores de **IRC**; **riesgo moderadamente aumentado** (gris tenue); **riesgo alto** (gris claro); **riesgo muy alto** (negro).

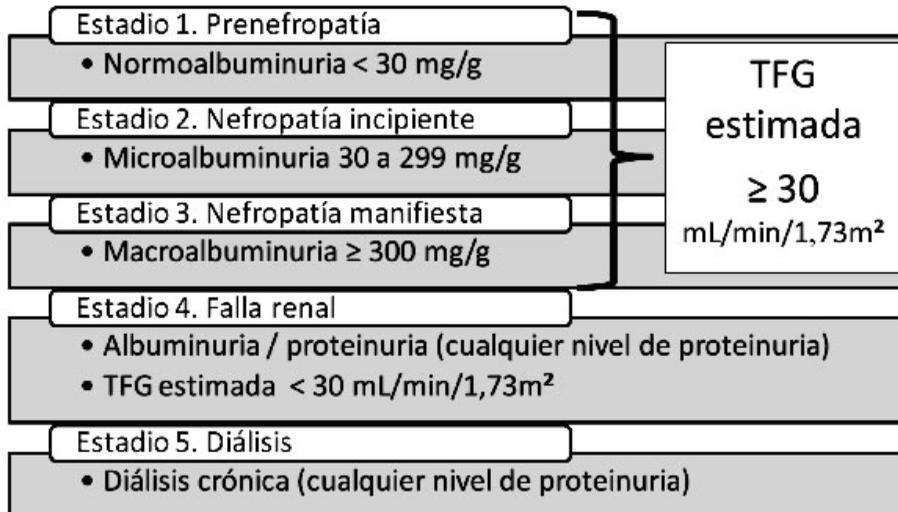
Los números en los recuadros son indicativos de la **frecuencia del monitoreo** (número de veces en cada año).

Adaptado de: **KDIGO** *Kidney Disease Improving Global Outcomes*²²

Recientemente, el Joint Committee on Diabetic Nephropathy sugirió una nueva clasificación específica para la ND, especificando que no necesariamente se da una progresión secuencial,

tal y como lo sugiere el **Cuadro 1**; dicha clasificación simplifica la anterior como se señala en la **Figura 2**²¹.

Figura 2. Clasificación de la ND del Joint Committee on Diabetic Nephropathy (2014)²³

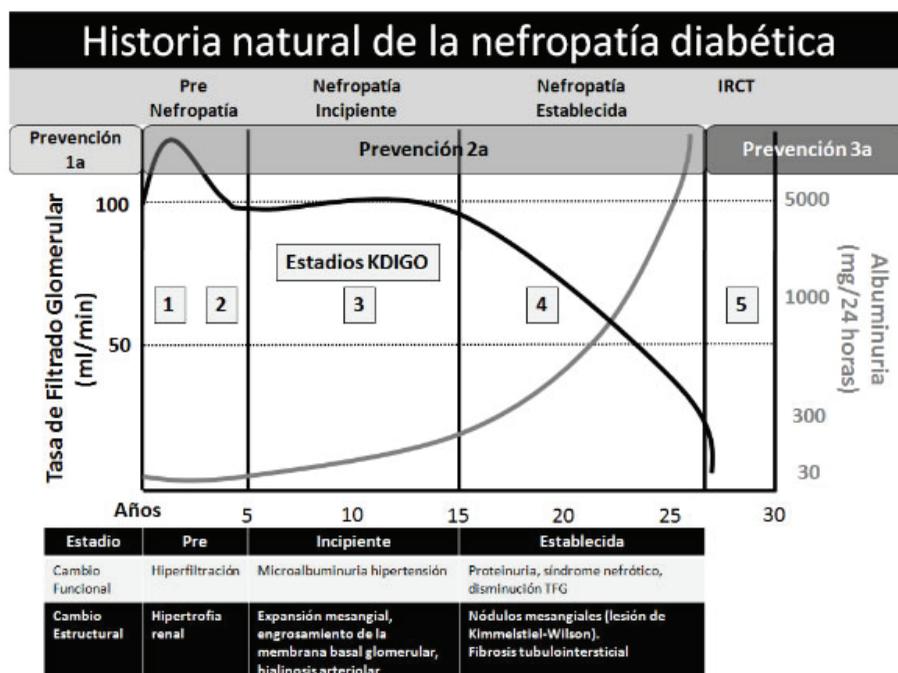


Factores de progresión de la enfermedad renal en pacientes con DM2

Después de corroborar la presencia de ND, deberá darse seguimiento estricto con creatinina sérica, TFG y microalbuminuria. Se recomienda cada 6 meses para los estadios 1 y 2, cada 4 meses para el estadio 3, y cada 2 a 3 meses para

el estadio 4. En la **Figura 3**, se describen los estadios de evolución de la ND en pacientes con DM2, de acuerdo con Mogensen y en función de la albuminuria y la TFG^{8,19}.

Figura 3. Historia natural de la nefropatía diabética (ND)



Entre los factores que influyen en la aparición y la progresión de la ND destacan los que contribuyen con la hiperfiltración glomerular. A estos procesos se atribuye la evolución inespecífica de la mayor parte de las patologías renales hacia la gloméruloesclerosis y a la postre hacia la insuficiencia renal²².

Incluso desde las etapas iniciales de la DM, se desarrollan alteraciones que median la aparición de la hiperfiltración glomerular²²:

- **Hormonales.** Hiperglucemia e insulinopenia, e incremento en las concentraciones de glucagón y de hormona de crecimiento, de las prostaglandinas renales y del péptido natriurético auricular.
- **Metabólicas.** Presencia de PGA, aumento en las concentraciones de ácidos orgánicos (aminoácidos, lactatos, cetoácidos) y alteraciones en el funcionamiento de diferentes vías metabólicas (poliol, calcio, cininas).
- **Otras.** Ingesta proteínica elevada, expansión del volumen extracelular, pérdida del mecanismo de retroalimentación túbuloglomerular, reducción en la respuesta de las arteriolas a hormonas presoras.

Hiperglucemia y reabsorción tubular crónica: mecanismo de progresión del daño renal en la DM2, lección aprendida de la albuminuria.

Los efectos de la hiperglucemia persistente influyen sobre la progresión de la ND y en el desarrollo de los signos característicos de ésta: gloméruloesclerosis, fibrosis túbulointersticial (FTI) y atrofia^{6,22}.

No obstante que una gran parte de las investigaciones acerca de la ND se ha enfocado en el glomérulo, un gran volumen de evidencia ha enfatizado la importancia de los túbulos en la progresión de la enfermedad. El compartimiento túbulointersticial representa >90% de la masa del parénquima renal, en tanto que la FTI, además de ser la vía final común y correlacionar con la progresión de la ND en un grado mayor que los cambios glomerulares, favorece alteraciones tales como el depósito de matriz intersticial, la inflamación, la activación de fibroblastos, la rarefacción microvascular y la pérdida de células tubulares⁶.

Mientras que la barrera de filtración glomerular normalmente evita la hiperfiltración de proteínas séricas hacia el espacio de Bow-

man, una menor aunque significativa proporción de éstas, principalmente albúmina, ingresa al lumen tubular y debe ser reabsorbida por las células tubulares epiteliales para evitar su pérdida en la orina. Las alteraciones en la reabsorción tubular de albúmina son un fenómeno decisivo en la progresión de la ND, pues producen disfunción de las líneas celulares tubulares epiteliales y proteinuria^{1,6}.

Factores de progresión modificables de la ND

Además de los factores fisiopatológicos de progresión de la enfermedad renal en diabetes, se encuentran todos aquellos factores del huésped que se asocian con mayor progresión, como hiperglucemia, descontrol de la presión arterial, dislipidemia, hiperuricemia, tabaquismo y proteinuria. En la medida en que se controlen estos factores, se reducirá la progresión de la nefropatía¹.

Enfermedad renal y riesgo cardiovascular en pacientes con DM2

En la población general, las proporciones de riesgo para mortalidad cardiovascular aumentan en forma progresiva conforme disminuye la TFG: el HR (*hazard ratio*) para muerte por causas cardiovasculares se eleva de 1,52 a 13,51 en personas con TFG respectivas de 45 a 59 y 15 a 29 mL/min/1,73 m², mientras que la albuminuria >10 mg/g, aún ante la ausencia de una TFG disminuida, se relaciona con aumento progresivo en la mortalidad cardiovascular¹.

En pacientes con DM2 e insuficiencia renal concomitante, la hiperglucemia y la formación de PGA se conjugan con los cambios asociados con la IRC (trastornos en el metabolismo del calcio y los fosfatos, sobrecarga de volumen, anemia, desequilibrios hormonales, presencia de toxinas urémicas, sobreactivación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático) para potenciar la influencia de diferentes factores de riesgo cardiovascular (HTA, dislipidemia aterogénica, disfunción endotelial, hipercoagulabilidad, inflamación crónica, estrés oxidativo)¹.

Sin embargo, aunque los pacientes con ND enfrentan un riesgo elevado, de hasta 300%, para ECV al compararlos con pacientes diabéticos sin insuficiencia renal concomitante, la mortalidad de los pacientes con DM no difiere de la de la población general sin nefropatía. Es decir,

la presencia comórbida de DM e IRC multiplica el riesgo cardiovascular^{1,7}.

Función del SGLT₂

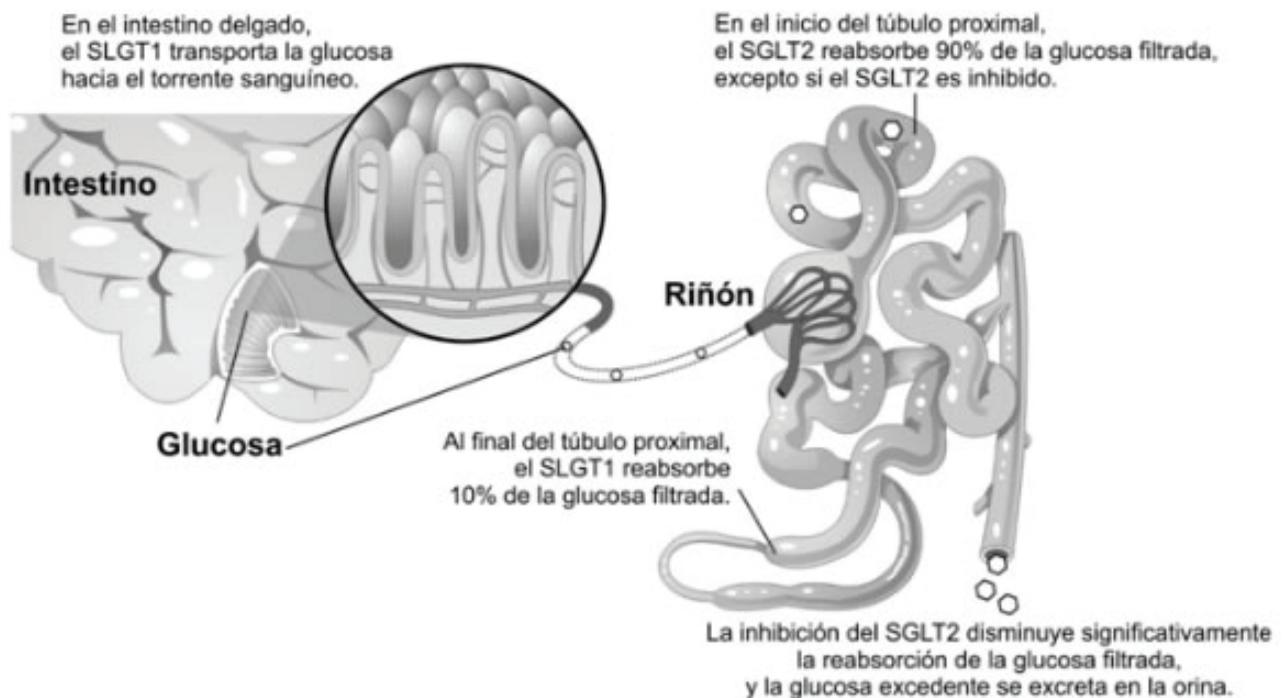
Los riñones desempeñan un papel fundamental para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa mediante el consumo renal de ésta, la gluconeogénesis y la reabsorción de glucosa desde el filtrado glomerular hacia la circulación general. Los riñones de un individuo sano filtran al día >50 veces el volumen total de sangre; ello equivale a entre 160 y 180 g de glucosa filtrada al día por los glomérulos a partir del plasma, o bien a 180 L por día, para asegurar una concentración de glucosa de 100 mg/dL. En circunstancias normales, la glucosa filtrada es casi completamente reabsorbida en los túbulos proximales y la orina se mantiene libre de glucosa²³⁻²⁴.

La reabsorción renal de glucosa filtrada es mediada por la actividad de proteínas transmembranales dependientes de sodio denominadas

cotransportadores de sodio-glucosa (en inglés, SGLT: sodium-glucose co-transporters), de las cuales destacan el SGLT₂ (encargado de 90% de la reabsorción renal de glucosa) y el SGLT₁ (responsable de la reabsorción del restante 10%)²³⁻²⁴.

En pacientes con DM2, las concentraciones plasmáticas de glucosa de ~200 mg/dL exceden la capacidad de reabsorción de glucosa del SGLT₂, con lo que no toda la glucosa es reabsorbida y aparece en la orina. En la hiperglucemia crónica, se incrementa la reabsorción renal de glucosa, con lo que el aumento en el umbral para el transporte de glucosa minimiza la excreción urinaria de ésta e intensifica la hiperglucemia. Por el contrario, la inhibición del SGLT₂ disminuye sustancialmente la reabsorción de glucosa filtrada y la glucosa excedente es secretada en la orina. Ello explica el mecanismo antihiper-glucemiante y glucosúrico de los inhibidores del SGLT₂ (**Figura 4**)²³⁻²⁴.

Figura 4. Mecanismo antihiper-glucemiante de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 (SGLT₂)²⁵



Efectos antihiper-glucemiante de la inhibición del SGLT₂ con empagliflozina

El tratamiento con empagliflozina ha demostrado una importante eficacia antihiper-glucemiante, puesto que de acuerdo a la dosis, disminuye los valores de los parámetros globales

de glucemia (-35,28 a -45,72 mg/dL; $P < 0,01$ vs. placebo), la glucosa plasmática de ayuno (-28,08 a -42,66 mg/dL; $P < 0,01$ vs. placebo) y la hemoglobina glucosilada (HbA1c) con reducciones de

hasta -0,78% en monoterapia y de hasta -0,82% en combinación con otros agentes (metformina, sulfonilurea, pioglitazona), siendo útil aún en poblaciones especiales como pacientes con DM2 y comorbilidades tales como HTA o insuficiencia renal en estadios 2 y 3, aunque su eficacia se ve reducida cuando la TFGe cae por debajo de 45 mL/min. En pacientes tratados con insulina, empagliflozina disminuye las dosis de ésta^{23,25-26}.

A dichos efectos debe sumarse la capacidad de empagliflozina para la preservación de la función de la célula β , debido a que su mecanismo de acción - la inhibición del SGLT₂ - es independiente de la célula β y de la insulina. En ratas Zucker diabéticas y obesas, se ha evaluado el tratamiento durante 4 a 8 semanas de empagliflozina (10 mg/kg), glibenclamida (3 mg/kg) y liraglutida (0,2 mg/kg) y se ha observado que la disminución en las concentraciones de insulina es menos significativa con empagliflozina o con liraglutida *vs.* glibenclamida, además de que, a diferencia de liraglutida, empagliflozina preserva la secreción de insulina y evita el deterioro en la masa de las células β ²⁷.

Adicionalmente, empagliflozina produce disminuciones significativas del peso corporal, de entre -1,6 y -3,1 kg, en forma dependiente de la dosis, lo cual es importante sobre todo en pacientes con DM2^{23,28}.

La administración de una dosis única de 25 mg de empagliflozina o el tratamiento crónico de pacientes con DM2 mediante ésta producen una disminución de la glucosa de ayuno y la posprandial sin riesgo para hipoglucemia, mejoría en la función de la célula β e incremento en la sensibilidad a la insulina que, en conjunto, atenúan la actividad glucotóxica. En tratamientos de largo plazo con empagliflozina, el descenso en la oxidación de la glucosa y la eliminación no-oxidativa de este agente incrementan la oxidación de lípidos para, de ese modo, preservar el balance energético²⁹.

Uso de inhibidores del SGLT₂ y su impacto cardiovascular

El tratamiento con diferentes dosis de empagliflozina ha demostrado efectos pleiotrópicos favorables, adicionales a la reducción de peso, para la disminución del riesgo cardiovascular en pacientes con DM.

En tratamientos de 12 semanas, las dosis de empagliflozina de 10 y de 25 mg disminuyen la

PAS 4 a 5 mmHg; estos efectos son más prominentes en pacientes con PAS basal >140 mmHg.²³

El tratamiento durante ocho semanas con 25 mg de empagliflozina se relaciona con efectos positivos sobre la rigidez arterial y el ritmo cardíaco, pues no sólo reduce la PAS (de 111±9 a 109±9 mmHg; P=0,02), sino además los índices de aumento en las presiones radial (de -52±16 a -57±17%; P=0,0001), carotídea (de +1,3±17,0 a -5,7±17,0%; P<0,0001) y aórtica (de +0,1±13,4 a -6,2±14,3%; P<0,0001)³⁰.

Desde el punto de vista de seguridad, se ha descrito que empagliflozina prolonga el intervalo QT, sin embargo, al comparar los efectos de dosis únicas de empagliflozina, terapéuticas y supraterapéuticas (25 y 200 mg, respectivamente) con la dosis única de 400 mg de moxifloxacino (fluoroquinolona que prolonga el intervalo QT), moxifloxacino lo prolonga 12,4 ms (intervalo de confianza [IC₉₀]: 10,7 a 14,1) en las 2 a 4 h postdosis, en tanto que en las horas 1 a 4 postdosis la empagliflozina induce cambios en el intervalo QT de 0,6 ms con 25 mg (IC₉₀: -0,7 a 1,9) y de -0,2 ms con 200 mg (IC₉₀: -1,4 a 0,9), es decir, cambios situados dentro del margen seguro propuesto por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos de América, tomando como base el cambio seguro de 10 ms en el QT³¹.

La preocupación inicial de la FDA por la seguridad cardiovascular de la rosiglitazona, la llevó a establecer como mandatorio que todos los nuevos agentes antihiper glucemiantes debían tener estudios a largo plazo de seguridad cardiovascular. Así, se diseñó el estudio EMPA-REG OUTCOME™³² con la finalidad de investigar los efectos cardiovasculares así como los potenciales beneficios en diversos desenlaces micro/macrovasculares a largo plazo; se aleatorizaron 7020 pacientes diabéticos a 3 grupos: placebo, empagliflozina 10 y 25 mg una vez al día. Los resultados a una mediana de duración del tratamiento de 2,6 años y una mediana de seguimiento de 3,1 años mostraron una reducción del 14% en el desenlace primario de eventos cardiovasculares compuesto que incluía muerte cardiovascular, infarto al miocardio no fatal, evento vascular cerebral no fatal, así como una reducción del 32% en las muertes de cualquier causa, una reducción del 38% en muerte cardiovascular y reducción del 35% en hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca³³. Esto la convierte

en el primer antihiper glucemiante en demostrar una reducción del riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos con alto riesgo. Si bien se conocían sus beneficios en lograr reducir modestamente los niveles de glucemia, reducción en peso y mejor control de presión arterial²⁸, los resultados señalados fueron espectaculares e inesperados.

Los mecanismos potenciales que pudieran explicar dichos beneficios son³⁴:

- Efecto diurético con reducción en volumen extracelular, demostrado por un incremento sostenido del hematocrito durante todo el estudio.
- Efectos sobre la vasculatura periférica que reduce la precarga y poscarga, reduce la presión arterial sistólica, lo que mejora el estrés cardíaco.
- Mejora el metabolismo cardíaco, lo que mejora su función sistólica y diastólica.

Otros mecanismos menos predecibles podrían ser³⁴:

- Supresión del sistema nervioso simpático, dado que no incrementa la frecuencia cardíaca a pesar de la reducción del volumen circulante.
- Reducción en isquemia miocárdica.
- Reducción en hipertrofia y fibrosis ventricular.
- Reducción en arritmias.

Finalmente, otros autores han propuesto como potencial mecanismo, la hiperconcentración persistente que se ha observado en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de SGLT₂. Esto lleva a que el β-hidroxibutirato (uno de los cuerpos cetónicos) producido por el hígado, sea un excelente combustible para la respiración en tejidos como el músculo cardíaco y el músculo esquelético, en particular cuando el aporte de glucosa es limitado o su utilización ineficiente (deficiencia de insulina). Sin embargo, en estas condiciones, esos mismos tejidos pueden utilizar fácilmente ácidos grasos libres como fuente

de energía³⁵. Sin duda, estos resultados han impactado a la comunidad científica y seguirá aportándose nueva evidencia sobre los mecanismos fisiopatológicos que expliquen estos beneficios.

¿Causa daño renal la glucosuria? Glucosuria en diabetes descompensada (aumento de glucosa en la orina que pasa en el túbulo e incremento del paso transtubular por su reabsorción)

En circunstancias normales, casi toda la glucosa filtrada por los glomérulos de un adulto sano se reabsorbe mediante el SGLT₂ (90%) y el SGLT₁ (10%), y únicamente <1% se excreta en la orina; lo anterior lleva consigo el paso a través de las células tubulares de esta glucosa reabsorbida.

Después del paso transtubular, la glucosa es transportada fuera del túbulo proximal hacia el capilar peritubular, y en condiciones óptimas (ante una carga de glucosa tubular [CGT] ≤120 mg/min), la glucosa no se pierde en la orina. En pacientes con DM descompensada de manera crónica, habrá una mayor expresión del SGLT₂ que intentará reabsorber el excedente de la CGT y la glucosuria comienza a manifestarse ante concentraciones plasmáticas de glucosa que exceden la capacidad incrementada de transporte del SGLT₂. Esto aumenta tanto la reabsorción de glucosa (y, por ende, el paso transtubular de glucosa) como la carga de glucosa tubular que será excretada finalmente en la orina^{25,38}. Inicialmente, esto generó preocupación ya que históricamente la glucosuria se asocia a descontrol glucémico y daño. Sin embargo, la glucosuria familiar nos ha ayudado a entender sus efectos a largo plazo.

Glucosuria familiar (aumento de glucosa en la orina sin paso transtubular)

Para el análisis de los efectos de la inhibición del SGLT₂, se ha utilizado como modelo de estudio la glucosuria renal familiar (GRFam), una condición genética en la que existe una mutación del gen SLC_{5A}₂, el cual codifica para el SGLT₂; dicha mutación crea una situación clínica muy semejante a la que ocurre al inhibir el SGLT₂ en pacientes diabéticos sin GRFam³⁶⁻³⁷.

En la GRFam hay una glucosuria persistente (<1 a >150 g/1,73 m², lo cual corresponde a una excreción de >100 g de glucosa en 24 h). Pese a la evidente presencia de glucosuria en la GR-

Fam, la gran mayoría de los pacientes afectados por esta condición se mantienen asintomáticos, no muestran otros signos de disfunción tubular, y son normales sus concentraciones plasmáticas de glucosa, con buen pronóstico renal a muy largo plazo^{23,36-37}. Probablemente, ello se debe a que - aunque la inhibición del SGLT₂ (o su inactivación, secundaria a la mutación del gen *SLC5A2*) esté asociada con una excreción máxima de glucosa de ~50% (90 g) - cuando el SGLT₂ es inhibido/inactivado aumenta la capacidad de transporte del SGLT₁, logrando la suficiente recuperación de glucosa para mantenerlos asintomáticos. Por otra parte, el hecho de que la glucosa no pase a través del túbulo evitará cualquier daño secundario. La analogía entre la inhibición fisiológica del SGLT₂ y la condición hereditaria de los pacientes con GRFam ha permitido concluir que, en ellos, se presenta una "glucosuria benigna"^{23,37}.

Empagliflozina: evidencia de seguridad renal

En el aspecto de seguridad renal hay dos aspectos importantes, por un lado la seguridad de su uso en presencia de insuficiencia renal y por el otro, si su uso modifica la historia natural de la nefropatía diabética.

Respecto al primer punto, la presencia de insuficiencia renal (hasta una TFG de 45 mL/min/1,73 m² SC) en un paciente diabético no requiere de ajustes en la dosis de empagliflozina ya que no altera el comportamiento farmacológico de empagliflozina ni disminuye su eficacia antihiperglucemiante, sin embargo, los organismos regulatorios sugieren evitar el uso de empagliflozina en pacientes con TFG <45 mL/min/1,73 m² SC debido a la disminución de la eficacia por debajo de esta TFG^{23,38-39}.

Con respecto a su efecto sobre la función renal, a corto plazo y muy similar a lo que vemos con el uso de IECA, en pacientes con IRC en estadios 2 a 4, se han observado disminución leve y transitoria en la TFG debido a los cambios hemodinámicos asociados con la inhibición del SGLT₂ y desaparecen al cabo de tres semanas de la suspensión del tratamiento con empagliflozina. Por otro lado, se han descrito eventos de lesión renal aguda asociados a pérdida de volumen inicial; sin embargo, el porcentaje de pacientes que desarrolla eventos de depleción de volumen es semejante entre los tratados con empagliflozi-

na respecto de los que reciben placebo (1,4% con la dosis de 10 mg, y 1,5% con la de 25 mg, vs. 1,4% con placebo); este evento es más frecuente entre los participantes que toman diuréticos en comparación con quienes no los toman (2,2 a 2,7% vs. 0,9 a 1,0%)^{23,40}.

Desde los experimentos preclínicos, quedó claro que la inhibición del SGLT₂ atenúa la progresión de la ND por medio de mecanismos dependientes e independientes de la glucosa, entre ellos la prevención de hiperfiltración glomerular y la limitación de las alteraciones de la arquitectura renal, la inflamación y la albuminuria^{23,40-41}.

En pacientes con IRC en estadio 3, tratados con empagliflozina, pocos progresan desde la ausencia de albuminuria basal hacia la microalbuminuria (12,2 vs. 22,2% con placebo), o desde la microalbuminuria basal hacia la macroalbuminuria (2,0 vs. 11,4% con placebo). Las dosis de empagliflozina de 10 y de 25 mg reducen la microalbuminuria cuando se utilizan en tratamientos combinados con agentes estándar en pacientes con DM2, independientemente de la presencia o la ausencia de hipertensión arterial^{10-11,23,40-42}.

Finalmente, los resultados más contundentes y a más largo plazo se han obtenido del estudio EMPA-REG OUTCOME™³² previamente descrito, en donde los objetivos secundarios incluían los desenlaces renales como empeoramiento de la nefropatía, el doblar la creatinina sérica con TFGe ≤45 ml/min/1,73 m² SC, el inicio de diálisis o muerte de origen renal. Del total de pacientes incluidos, el 17.8% tenían TFGe entre 45-59 ml/min/1,73 m² SC, el 7.7% con TFGe entre 30-44 ml/min/1,73 m² SC, el 28.7% tenía microalbuminuria, 11% macroalbuminuria y 80.7% tomaba algún fármaco que bloquea el sistema RAA. Este estudio mostró una reducción del 39% en la incidencia/empeoramiento de la nefropatía diabética, reducción del 38% en incidencia de macroalbuminuria, disminución del 44% en la frecuencia de pacientes que doblaron creatinina sérica, se redujo en un 55% la posibilidad de inicio de diálisis. Respecto al comportamiento de la TFGe, hubo una pequeña reducción inicial (dentro de las primeras 4 semanas) y posterior estabilización con una reducción anual de apenas 0,19±0,11 ml/min/1,73 m² en ambos grupos de 10 y 25 mg de empagliflozina, mientras que el grupo placebo tuvo una caída sostenida anual de 1,67 ml/min/1,73 m², además que al

suspender el tratamiento en estudio al final del mismo, hubo una recuperación de la TFGe sólo en ambos grupos de empagliflozina. No hubo diferencia en incidencia de microalbuminuria o muerte de origen renal⁴³.

Otros efectos señalados son sobre el magnesio y ácido úrico. La dosis de 10 mg de empagliflozina no incrementa las concentraciones de magnesio, y el aumento es poco significativo con la dosis de 25 mg en pacientes con IRC en estadios 2 y 3. La inhibición del SGLT₂ en monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos orales se relaciona con reducciones sostenidas de hasta por 102 semanas en las concentraciones de ácido úrico de -5.9 a -17.8%, mientras que la combinación de un inhibidor del SGLT₂ con insulina genera reducciones menores, de entre -3,86 a -4,9%, debido probablemente a los efectos hiperuricémicos del hiperinsulinismo⁴⁴⁻⁴⁵.

Su efecto a largo plazo se explica en gran parte porque al inhibir el SGLT₂, hay mayor aporte de sodio en la mácula densa, normalizando la retroalimentación túbulo-glomerular, lo que revierte la vasodilatación de la arteriola aferente, adicionalmente podría inhibirse el eje renina-angiotensina-aldosterona, normalizando la presión intraglomerular y reduciendo la hiperfiltración característica del paciente diabético tanto de tipo 1 como de tipo 2. Adicionalmente, la empagliflozina podría tener un efecto sobre la rigidez arterial, la resistencia vascular, sobre los niveles de ácido úrico, y su efecto sobre el sistema neurohormonal a nivel renal y sistémico⁴⁰.

Eventos adversos asociados al uso de Empagliflozina

En los ensayos clínicos la mayoría de efectos adversos son leves a moderados, muy similares en frecuencia a placebo. Lo que si se ha reportado por encima de placebo es constipación²⁵⁻²⁶. Por otro lado, por su mecanismo de acción, lo que preocupaba inicialmente eran el riesgo de infecciones, el potencial para causar deshidratación con falla renal aguda asociada y además la posibilidad de causar cetoacidosis diabética euglucémica.

Respecto a las infecciones, lo que ha sido producido en todos los estudios es un incremento en las infecciones genitales, que ocurre en 7-8% de las mujeres y 1-2% en hombres sobre todo no circuncidados. Sin embargo, no se incrementa la frecuencia de infección de vías urinarias, que son

similares en frecuencia al grupo de placebo^{43,46}.

En los 2-3 días iniciales de su uso, se puede observar incremento transitorio de los volúmenes urinarios y natriuresis, lo que ocasiona incremento en la frecuencia de micciones y nicturia en 2-3% de los individuos tratados con esta clase de fármacos, por lo que en pacientes con alto riesgo de deshidratación como personas de edad avanzada o con uso de diuréticos de asa, se deberán vigilar estrechamente. En aquellos sujetos con hipotensión ortostática se deberá evitar su uso⁴⁶. En el estudio EMPA-REG OUTCOME™ que es el estudio con el número de pacientes más grande y con seguimiento más largo, los eventos de deshidratación son similares a placebo y los eventos de falla renal aguda fueron incluso menores que el grupo de placebo⁴³.

Finalmente, un evento raro asociado al uso de inhibidores de SGLT2 incluyendo empagliflozina, pero que existen cada vez más reportes, es de cetoacidosis diabética primordialmente euglucémica tanto en pacientes con DM tipo 1 como en pacientes con DM tipo 2, estos últimos asociados con una deficiente producción de insulina. Generalmente es precipitada por omisión de alguna dosis de insulina, enfermedad aguda severa, episodios de deshidratación, ejercicio extenuante, procedimientos quirúrgicos, dieta baja en carbohidratos o ingesta excesiva de alcohol. Si se presenta se debe suspender el fármaco y tratar de manera habitual. Dado que su frecuencia es rara, solo debe buscarse dirigidamente en pacientes con datos sugerentes de cetoacidosis⁴⁶⁻⁴⁷.

CONCLUSIONES

La insuficiencia renal es una comorbilidad frecuente en pacientes con diabetes mellitus (DM) e incrementa en ellos el riesgo cardiovascular.

La hiperglucemia persistente ocasiona glucosuria con mayor actividad del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 (SGLT₂), lo que reduce el aporte de sodio a la mácula densa, provocando alteración de la retroalimentación túbulo-glomerular con vasodilatación de la arteriola aferente y posiblemente sobreactivación del sistema renina-angiotensina-aldosterona con vasoconstricción de la arteriola eferente; esto produce hipertensión intraglomerular con hiperfiltración inicial que favorece la albuminuria y, en conjunto, mayor inflamación local con incremento de fibrosis túbulointersticial y esclerosis glomerular.

En estudios preclínicos y en estudios clínicos de Fases II y III, empagliflozina -un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 (SGLT₂)- ha demostrado alta tolerabilidad en pacientes diabéticos con insuficiencia renal concomitante, además de efectos renales positivos y un amplio potencial nefroprotector.

El estudio EMPA-REG OUTCOME™ demostró que la empagliflozina es el primer antihiperglucemiante que ha logrado una reducción importante de los eventos cardiovasculares y renales.

Financiamiento: No requirió el financiamiento externo.

Conflictos de interés: Luis E. Morales-Buenrostro y Sonia Citlali Juárez-Comboni, han recibido honorarios de Boehringer Ingelheim México como speaker, advisory boards y otros. Jorge Aldrete Velasco y Alma Nelly Rodríguez Alcocer declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Pálsson R, Patel UD. Cardiovascular complications of diabetic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014;21(3):273-80.
- 2) Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67(6):2089-100.
- 3) Martínez-Castelao A, Navarro-González JF, Górriz JL, de Alvaro F. The Concept and the Epidemiology of Diabetic Nephropathy Have Changed in Recent Years. *J Clin Med.* 2015;4(6):1207-16.
- 4) Regele F, Jelencsics K, Shiffman D, Paré G, McQueen MJ, Mann JF, et al. Genome-wide studies to identify risk factors for kidney disease with a focus on patients with diabetes. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30 Suppl 4:iv26-34.
- 5) Lambers Heerspink HJ, Oberbauer R, Perco P, Heinzel A, Heinze G, Mayer G, et al. Drugs meeting the molecular basis of diabetic kidney disease: bridging from molecular mechanism to personalized medicine. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(suppl 4):iv105-12.
- 6) Slyne J, Slattery C, McMorrow T, Ryan MP. New developments concerning the proximal tubule in diabetic nephropathy: in vitro models and mechanisms. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30 Suppl 4:iv60-7.
- 7) Zoja C, Zanchi C, Benigni A. Key pathways in renal disease progression of experimental diabetes. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30 Suppl 4:iv54-9.
- 8) Rosas Guzmán J, García Rubí E, Gómez Pérez FJ, Cailles J, Barceló A, García G, et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento temprano de la nefropatía diabética. *Rev ALAD* 2009;17(3):106-14.
- 9) Carranza K, Veron D, Cercado A, Bautista N, Pozo W, Tufro A, et al. Cellular and molecular aspects of diabetic nephropathy; the role of VEGF-A. *Nefrologia.* 2015;35(2):131-8.
- 10) De Nicola L, Gabbai FB, Liberti ME, Saggiocca A, Conte G, Minutolo R. Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors and prevention of diabetic nephropathy: targeting the renal tubule in diabetes. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(1):16-24.
- 11) Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation.* 2014;129(5):587-97.
- 12) Marshall S. Recent advances in diabetic nephropathy. *Postgrad Med J.* 2004;80(949):624-33.
- 13) Nakagawa T, Tanabe K, Croker BP, Johnson RJ, Grant MB, Kosugi T, et al. Endothelial dysfunction as a potential contributor in diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(1):36-44.
- 14) Riser BL, Varani J, Cortes P, Yee J, Dame M, Sharba AK. Cyclic stretching of mesangial cells up-regulates intercellular adhesion molecule-1 and leukocyte adherence: a possible new mechanism for glomerulosclerosis. *Am J Pathol.* 2001;158(1):11-7.
- 15) Reidy K, Kang HM, Hostetter T, Susztak K. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease. *J Clin Invest.* 2014;124(6):2333-40.
- 16) Rodríguez-Iturbe B, Johnson RJ, Herrera-Acosta J. Tubulointerstitial damage and progression of renal failure. *Kidney Int Suppl.* 2005;68(Suppl 99):S82-6.
- 17) Rodríguez-Iturbe B, Vaziri ND, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. Oxidative stress, renal infiltration of immune cells, and salt-sensitive hypertension: all for one and one for all. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004;286(4):F606-16.
- 18) Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Johnson RJ, Rodríguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J. Glomerular hemodynamic changes associated with arteriolar lesions and tubulointerstitial inflammation. *Kidney Int Suppl.* 2003;64(Suppl 86):S9-14.
- 19) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.*

- 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
- 20) Chapter 2: Definition, identification, and prediction of CKD progression. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(1):63-72.
 - 21) Haneda M, Utsunomiya K, Koya D, Babazono T, Moriya T, Makino H, et al. A new classification of Diabetic Nephropathy 2014: a report from Joint Committee on Diabetic Nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2015;19(1):1-5.
 - 22) Macía Heras M, Macía Jerez M, Coronel F. Diabetic nephropathy: physiopathology and clinical course. *Nefrologia*. 2001;21 Suppl 3:24-31.
 - 23) Neumiller JJ. Empagliflozin: a new sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs Context*. 2014;3:212262.
 - 24) Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med*. 2010;27(2):136-42.
 - 25) Heise T, Seman L, Macha S, Jones P, Marquart A, Pinnetti S, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of multiple rising doses of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther*. 2013;4(2):331-45.
 - 26) Kanada S, Koiwai K, Taniguchi A, Sarashina A, Seman L, Woerle HJ. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of 4 weeks' treatment with empagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2013;4(6):613-7.
 - 27) Hansen HH, Jelsing J, Hansen CF, Hansen G, Vrang N, Mark M, et al. The sodium glucose co-transporter type 2 inhibitor empagliflozin preserves -cell mass and restores glucose homeostasis in the male Zucker diabetic fatty rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;350(3):657-64.
 - 28) Solini A. Extra-glycaemic properties of empagliflozin. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(3):230-7.
 - 29) Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest*. 2014; 124(2):499-508.
 - 30) Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Har R, Fagan N, Johansen OE, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:28.
 - 31) Ring A, Brand T, Macha S, Breithaupt-Groegler K, Simons G, Walter B, et al. The sodium glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin does not prolong QT interval in a thorough QT (TQT) study. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:70.
 - 32) Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME™). *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:102.
 - 33) Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;374(11):1094.
 - 34) Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, Preiss D, McMurray JJ. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia*. 2016;59(7):1333-9.
 - 35) Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1108-14.
 - 36) Pérez López G, González Albarrán O, Cano Megías M. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2): from familial renal glucosuria to the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nefrologia*. 2010;30(6):618-25.
 - 37) Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(1):133-41.
 - 38) Scheen AJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(3):213-25.
 - 39) Vivian EM. Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a growing class of antidiabetic agents. *Drugs Context*. 2014;3:212264.
 - 40) Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:1335-80.
 - 41) Gembardt F, Bartaun C, Jarzebska N, Mayoux E, Todorov VT, Hohenstein B. The SGLT2 inhibitor empagliflozin ameliorates early features of diabetic nephropathy in BTBR ob/ob type 2 diabetic mice with and without hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;307(3):F317-25.
 - 42) Cherney D, Lund SS, Perkins BA, Groop PH, Cooper ME, Kaspers S, et al. The effect of sodium glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(9):1860-70.
 - 43) Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-34.
 - 44) Hinnen D. Short commentary on empagliflozin and its potential clinical impact. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2015;6(2):68-81.

- 45) Rosenwasser RF, Sultan S, Sutton D, Choksi R, Epstein BJ. SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013;6:453-67.
- 46) DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(1):11-26.
- 47) Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AY, Gilbert JD, Verma S, Woo VC, et al. SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. *Clin Ther.* 2016;38(12):2654-64.e1.

Recibido: 2 de diciembre de 2016
En su forma corregida: 11 de enero de 2017
Aceptación final: 18 de enero de 2017
Dr. Luis E. Morales-Buenrostro
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán,
Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, México DF, México
e-mail: luis_buenrostro@yahoo.com