

REVISIÓN

Manejo clínico-práctico de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en pacientes con enfermedad renal crónica

M.J. Castillo Moraga^{a,*}, M. Turégano-Yedro^b y V. Pallarés-Carratala^{c,d}

^a Centro de Salud Sanlúcar Barrio Bajo, Sanlúcar de Barrameda, Cádiz, España

^b Centro de Salud Casar, Cáceres, España

^c Unidad de Vigilancia de la Salud, Unión de Mutuas, Castellón, España

^d Departamento de Medicina, Universitat Jaume I. Castellón, Castellón, España

Recibido el 30 de enero de 2023; aceptado el 2 de febrero de 2023

PALABRAS CLAVE

Enfermedad renal crónica;
Diabetes mellitus;
Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

Resumen El descubrimiento del papel nefroprotector de los fármacos inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) en las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tras los resultados obtenidos en los respectivos ensayos de seguridad cardiovascular, supuso un cambio en el abordaje de la enfermedad renal diabética en los últimos años, posicionando a este grupo en el primer escalón de tratamiento de dicha comorbilidad.

La publicación de los resultados del estudio DAPA-CKD con dapagliflozina, en los que se demuestra su beneficio frenando la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes con y sin DM ha abierto una nueva era en el manejo de esta enfermedad.

Se trata además de fármacos seguros y de fácil manejo para el clínico.

En este artículo se revisa el manejo de los iSGLT2 en los pacientes con ERC diabética y no diabética.

© 2023 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Chronic kidney disease;
Diabetes mellitus;
Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors

Clinical and practical management of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with chronic kidney disease

Abstract The discovery of the nephroprotective role of sodium-glucose cotransporter type 2 (iSGLT2) inhibitor drugs in people with type 2 diabetes mellitus (DM 2) following the results obtained in the respective cardiovascular safety trials led to a change in the approach to diabetic kidney disease in recent years, positioning this group in the first step in the treatment of this comorbidity.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariajosecastillo4@hotmail.com (M.J. Castillo Moraga).

The publication of the results of the DAPA-CKD study with dapagliflozin, demonstrating its benefit in slowing the progression of chronic kidney disease (CKD) in patients with and without DM, has opened a new age in the management of this pathology.

These drugs are also safe and easy to use for the clinician.

This article reviews the management of iSGLT2 in patients with diabetic and non-diabetic CKD.

© 2023 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Definición de enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) es un importante problema de salud pública a nivel mundial, por lo que su detección y abordaje precoz debe considerarse una prioridad en la práctica clínica.

La ERC es definida por la organización internacional KDIGO¹ por la presencia de alteraciones de estructura o función renal durante un periodo superior a 3 meses, con consecuencias para la salud independientemente de la causa puestas de manifiesto mediante distintos criterios, que se resumen en la [tabla 1](#).

Los pacientes con ERC tienen en la mayoría de los casos múltiples factores de riesgo cardiovascular (FRCV) asociados, de forma que conforme aumenta el número de FRCV, se incrementa la presencia de ERC³.

Teniendo en cuenta la elevada prevalencia de ERC en la población en edad avanzada o con múltiples FRCV, es necesaria una correcta clasificación para evaluar el riesgo de los pacientes.

La clasificación de la ERC según las guías KDIGO se basa en 2 parámetros fundamentalmente: la tasa de filtrado glomerular (TFG) y la albuminuria o el cociente albúmina-creatinina¹. En base a estos parámetros, se permite clasificar al paciente según el pronóstico en situaciones de riesgo bajo, moderado, alto o muy alto respecto al riesgo de referencia de pacientes sin ERC⁴.

Atendiendo a esta clasificación y a este riesgo planteado por las guías KDIGO, según el estudio IBERICAN, la mayoría de la población española presenta un riesgo bajo de ERC (85,7%), mientras que menos del 5% tiene un riesgo alto o muy alto³ ([tabla 2](#)).

Enfermedad renal crónica diabética

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la principal causa de ERC en todo el mundo (42%)⁵, y una de las comorbilidades que más condicionan el pronóstico en estos pacientes, aumentando el riesgo de progresión a enfermedad renal terminal y de muerte cardiovascular. Por ello, el abordaje precoz y el uso de terapias que han demostrado beneficios nefroprotectores cobra especial relevancia. La relación entre la DM2 y la ERC está claramente demostrada. Tanto es así, que la probabilidad de tener un evento renal en las personas con DM2 es superior al 50%, aproximadamente un 30% de los pacientes tendrán insuficiencia cardíaca y 4 de cada 5 personas con DM tipo 2 tendrá un evento cardiovascular (ECV), renal o fallecerá debido a un ECV⁶. La ERC asociada a un mal control de la DM2 se inicia con una hiperglucemia crónica, que provoca un aumento en la reabsorción de sodio y glucosa a nivel del túbulo proximal y disminuye la captación de sodio en la mácula densa yuxtarglomerular, provocando un aumento de la presión intraglomerular y una hiperfiltración⁷.

Durante décadas han existido pocas alternativas terapéuticas a largo plazo para frenar la progresión de la ERC diabética, salvo el control estricto de la glucemia y de la

Tabla 1 Criterios diagnósticos de ERC

Criterios diagnósticos de ERC (cualquiera de los siguientes si persiste más allá de los 3 meses)

Descenso del filtrado glomerular	• Filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m ²
Marcadores de lesión o daño renal	• Albuminuria (CAC > 30 mg/g; EAU > 30 mg/24 h)
	• Proteinuria (PR/CR > 50 mg/g; EPU > 150 mg/24 h)
	• Alteraciones histológicas en la biopsia renal, alteraciones en el sedimento urinario o alteraciones estructurales detectadas por técnicas de imagen
	• Trastornos hidroelectrolíticos o de otro tipo de origen tubular
	• Historia de trasplante renal

CAC: cociente albúmina/creatinina en una muestra de orina al azar; EAU: excreción de albúmina en orina de 24 h; EPU: excreción de proteína en orina de 24 h; ERC: enfermedad renal crónica; PR/CR: cociente proteína/creatinina en una muestra de orina al azar. Fuente: traducido y adaptado de García-Maset et al.².

Tabla 2 Clasificación, pronóstico y porcentaje de los pacientes con ERC incluidos en el estudio IBERICAN

Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m ²)/		Albuminuria		
		A1	A2	A3
		< 30 mg/g	30-300 mg/g	> 300 mg/g
G1	≥ 90	47,46 %	2,47 %	0,16 %
G2	60-89	38,26 %	3,11 %	0,14 %
G3a	45-59	4,63 %	0,89 %	0,18 %
G3b	30-44	1,17 %	0,38 %	0,06 %
G4	15-29	0,27 %	0,19 %	0,08 %
G5	< 15	0,51 %	0,04 %	0,03 %

Color verde: sin enfermedad renal crónica y riesgo de referencia.

Color amarillo: riesgo moderadamente aumentado.

Color gris: riesgo alto.

Color azul: riesgo muy alto.

Fuente: modificado de referencia Llisterri et al.³.

presión arterial, que la ralentizaba, pero no la prevenía.

La ERC diabética puede presentarse como una pérdida de la función renal, demostrable como descenso del filtrado glomerular o bien como aparición de proteínas en la orina (albuminuria), o como ambas situaciones simultáneamente. Existe una gran variabilidad en la presentación y gravedad de la afectación renal en la DM, siendo posible encontrar casos en los que se presenta disminución del filtrado glomerular sin proteinuria en orina. En el estudio PERCEDIME2, realizado en consultas de atención primaria, se encontró una prevalencia de nefropatía del 27,9%; el 18% presentaba disminución del filtrado glomerular (FG) y, entre ellos, un 69% no presentaba proteinuria⁸.

El bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA II) es más efectivo que otros antihipertensivos para la prevención de la ERC diabética. Su uso frente a placebo mejora todos los resultados renales (enfermedad renal crónica terminal, duplicación de creatinina sérica, complicaciones microvasculares, macroalbuminuria y regresión de albuminuria) excepto microalbuminuria en personas con ERC diabética⁹.

En el estudio RENAAL, losartán en comparación con placebo logró reducir un 25% el riesgo de duplicidad de creatinina sérica y un 28% el riesgo de enfermedad renal terminal, reduciendo también la proteinuria en un 35%¹⁰.

A medida que va evolucionando la enfermedad, la función renal se va deteriorando provocando disminución del filtrado glomerular y aumentando los niveles de albuminuria. Estos mecanismos provocan nefropatía incipiente y posteriormente establecida que deteriora la calidad de vida de los pacientes, aumentando su morbilidad a corto, medio y largo plazo.

Entre los factores que potencian y facilitan la progresión de la ERC diabética se encuentran aquellos que contribuyen a la hiperfiltración glomerular. Estos procesos están presentes desde las primeras etapas de la DM y se resumen a continuación¹¹:

- Hormonales: hiperglucemia, insulinopenia, incremento en los niveles de glucagón y de hormona de crecimiento, etc.
- Metabólicos: aumento en las concentraciones de ácidos orgánicos (aminoácidos, lactatos, cetoácidos) y alteraciones en el funcionamiento de distintas vías metabólicas (poliol, calcio...).
- Otros: ingesta de proteínas elevada, expansión del volumen extracelular, etc.

Manejo de la enfermedad renal crónica diabética

Dada la elevada prevalencia de la ERC en las personas con DM2, se recomienda el cribado de esta complicación en el momento del diagnóstico en personas con DM2 y a los 5 años del diagnóstico en aquellas con DM tipo 1¹².

El control adecuado de la presión arterial y los niveles de lípidos, así como del resto de factores de riesgo cardiovascular son fundamentales para frenar la progresión de la ERC diabética.

El seguimiento de la ERC diabética precisa de un control estricto de los niveles de creatinina sérica, TFG y CAC. Se recomienda una medición de estos niveles de forma semestral para los estadios 1 y 2 de la ERC, cuatrimestral para pacientes en estadio 3 de la ERC y trimestral en pacientes a partir del estadio 4, aunque estas recomendaciones deben individualizarse en función de cada paciente¹³.

Las principales guías de práctica clínica^{12,13}, recomiendan elegir el tratamiento antidiabético con un enfoque centrado en el paciente y con los fármacos que mejor se adapten a sus características y comorbilidades. En pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o riesgo cardiovascular alto, enfermedad renal o insuficiencia cardíaca, se recomienda el uso de los iSGLT2 o los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1) con beneficios de protección cardiovascular demostrados, independientemente de los niveles glucémicos y lo más precozmente posible.

Tabla 3 Manejo práctico de los iSGLT2 en pacientes con DM2 y ERC

	Evaluación		Intervención	Seguimiento
Selección de pacientes	Pacientes elegibles: - Tasa de filtrado glomerular ≥ 20 ml/min/1,73 m². Características de alta prioridad: - Cociente albúmina-creatinina ≥ 200 mg/g. - Insuficiencia cardíaca. Contraindicaciones potenciales: - Riesgo de infección genital. - Cetoacidosis diabética. - Úlceras en los pies. - Inmunosupresión.		iSGLT2 con beneficio demostrado: - Dapagliflozina 10 mg. - Empagliflozina 10 mg. - Canagliflozina 100 mg. Educación sobre: - Cuidados ante enfermedades. - Cuidado perioperatorio. - Cuidado de los pies.	- Evaluar efectos adversos. - Revisar conocimientos. - Anticiparse a una caída aguda de la tasa de filtrado glomerular, que generalmente no suele suponer la suspensión del iSGLT2.
Glucemia	¿Riesgo de hipoglucemia? - Tratamiento con insulina o sulfonilurea. - Historia de hipoglucemia severa. - Hemoglobina glicosilada por debajo del objetivo propuesto.	Si es elevado	Educación sobre: - Síntomas de hipoglucemia. - Monitorización de glucemia. - Considerar reducción de la dosis o preferiblemente suspensión de insulina o sulfonilurea.	- Preguntar sobre hipoglucemias. - Reducir la dosis de insulina o sulfonilurea, o suspenderla si es posible.
Volumen	¿Riesgo de depleción de volumen? - Uso concurrente de diuréticos. - Estado de volumen tenue. - Historia de lesión renal aguda.	Si es elevado	Educación sobre: - Síntomas de depleción de volumen. - Considerar reducción de dosis de diuréticos.	- Reevaluar el volumen. - Reducir el diurético concomitante si es posible.

DM2: diabetes mellitus 2; ERC: enfermedad renal crónica; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.
Fuente: traducida y modificada de Kidney Disease¹³.

Papel de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en la enfermedad renal crónica diabética

Los iSGLT-2 desempeñan un papel esencial para frenar la progresión de la ERC diabética en fenotipos tanto albuminúricos como no albuminúricos. Estos fármacos actúan disminuyendo los niveles de glucemia mediante la inhibición del cotransportador sodio-glucosa, bloqueando la captación de sodio y glucosa en el túbulo proximal y promoviendo la glucosuria además de otros cambios a nivel renal. Los resultados de varios ensayos de seguridad cardiovascular de los iSGLT¹⁴⁻¹⁶ sugerían un beneficio renal al demostrarse una reducción de riesgo comparado con placebo en los objetivos renales del 47% para dapagliflozina, 46% para empagliflozina y 40% para canagliflozina.

Posteriormente estos resultados han sido confirmados en otros estudios específicos sobre población con ERC¹⁷.

En estos trabajos se ha demostrado la acción nefro-protectora de los iSGLT2 en diferentes niveles de filtrado glomerular y de albuminuria, incluso ante la ausencia de diabetes, suponiendo un importante avance en el manejo de la ERC en los últimos años¹⁸.

Manejo práctico de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en la enfermedad renal crónica diabética

Las guías KDIGO para el manejo de la ERC en la DM¹³ posicionan a los iSGLT2 como primera opción para el tratamiento junto a modificaciones de estilos de vida y metformina con un nivel de recomendación IA.

El inicio de estos fármacos debe considerarse de forma temprana por todos los beneficios sobre el continuo cardio-reno-metabólico demostrados.

Las consideraciones a tener cuenta para el inicio y el seguimiento de iSGLT-2 en personas con ERC diabética se resumen en la [tabla 3](#).

En aquellas personas con DM2 y ERC que previamente estuvieran tratadas con otros fármacos antidiabéticos, tanto no insulínicos como insulina, no debe retrasarse la introducción de un iSGLT2 por los beneficios nefroprotectores y cardiovasculares ya comentados¹⁹. El ajuste de dosis de otros fármacos en función del control glucémico de los pacientes se resume en la [figura 1](#).

Enfermedad renal crónica no diabética

Aunque la condición clínica que más contribuye a la prevalencia global de la ERC es la DM, existen otras causas de gran importancia como la hipertensión arterial (18%) o las glomerulonefritis (18%)⁵.

En España, el estudio ENRICA²⁰ evaluó el impacto de los factores de riesgo de ECV en la prevalencia de ERC, concluyendo que ésta aumenta de forma marcada con la acumulación de FRCV. De hecho, la ERC se presenta en una cuarta parte de los pacientes mayores de 65 años y se incrementa exponencialmente con la presencian de varios FRCV³.

El estudio DAPA-CKD²¹ ha abierto una nueva era en el abordaje del paciente con ERC de etiología no diabética, ya que hasta su publicación no había habido ningún tratamiento que hubiera demostrado reducción de la mortalidad en estos pacientes. Dapagliflozina demostró una reducción del riesgo del 39% en el objetivo primario (disminución sostenida en la TFG estimada de al menos un 50%, enfermedad

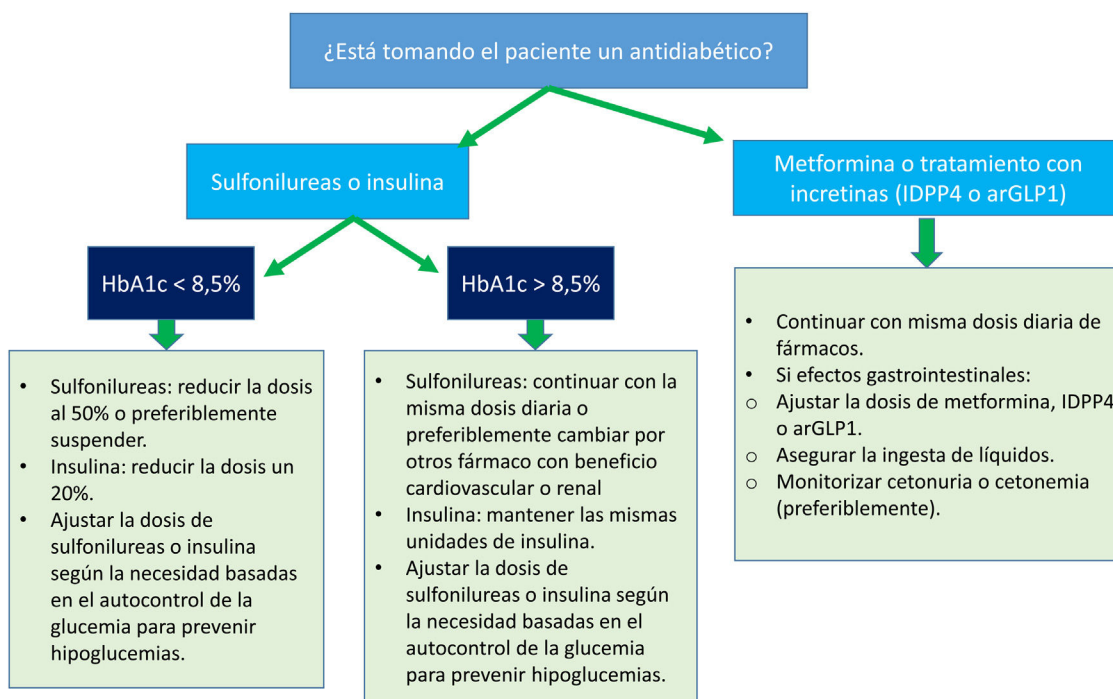


Figura 1 Manejo combinado de iSGLT2 y otros fármacos antidiabéticos. Fuente: adaptado de Gómez-Peralta et al.¹⁹.

renal en etapa terminal o muerte por causas renales o cardiovasculares), con una disminución de la mortalidad por cualquier causa y demostrando el beneficio de los iSGLT2 independientemente de la presencia o la ausencia de la diabetes.

Este efecto nefroprotector de los iSGLT2 en pacientes sin DM se ha corroborado recientemente con empagliflozina en el estudio EMPA-KIDNEY²², que comparó empagliflozina con placebo en pacientes con ERC que tenían una TFG entre 20-45 ml/min o un TFG entre 45-90 ml/min con un CAC de al menos 200 mg/g, evaluó el efecto renal de la empagliflozina en ese perfil de pacientes. En dicho estudio, la terapia con empagliflozina se asoció a un menor riesgo de progresión de la enfermedad renal o muerte por causas cardiovasculares frente a placebo (reducción del 28%), siendo estos resultados consistentes entre los pacientes con o sin diabetes e independientemente del subgrupo definido según la TFG. Por todo ello, podemos decir que los iSGLT2 constituyen un fármaco clave en el manejo de la ERC, independientemente de la presencia de diabetes, aunque sus potenciales beneficios aún se siguen investigando, debe constituir la piedra angular del tratamiento de la ERC.

Manejo de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en la enfermedad renal crónica no diabética

En el momento actual, dapagliflozina es el único iSGLT2 con uso aprobado en ficha técnica en España en ERC de cualquier etiología²³.

Su inicio está recomendado hasta una TFG de 25 ml/min/1,73 m², pudiéndose mantener hasta el comienzo de la terapia renal sustitutiva o el trasplante. Este es un hecho diferencial de dapagliflozina con respecto al resto

de iSGLT2, reflejando su seguridad en pacientes con ERC avanzada. La dosis de dapagliflozina es de 10 mg, se mantiene constante durante todos los estadios de función renal y su manejo no difiere del ya comentado en el paciente con ERC diabética. El ajuste de dosis en función del filtrado glomerular de los iSGLT2 en personas con DM se detalla en la [tabla 4](#).

Efectos adversos de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

A lo largo del desarrollo de los diferentes ensayos clínicos con iSGLT2^{14,21,22,24-27} los resultados de seguridad tanto en pacientes con DM como en los que no lo son permiten afirmar que su uso es seguro en pacientes con ERC.

Las complicaciones derivadas de su uso que pueden presentarse²³⁻²⁹ se resumen a continuación:

Frecuentes

Infecciones genitourinarias

Las infecciones genitourinarias son una complicación frecuente tanto en hombres como en mujeres con DM. La excreción urinaria de glucosa producida por los iSGLT2 favorece el desarrollo de vulvovaginitis y balanitis sobre todo de origen fúngico, siendo los microorganismos más comúnmente implicados *Candida albicans* y *Candida glabrata*³⁰.

Generalmente estas infecciones responden a tratamiento convencional y no precisan de ninguna medida adicional. Es fundamental reforzar unas medidas de higiene e hidratación correctas. En general, no es necesario suspender el iSGLT2 durante el episodio de infección genital. La pauta de tratamiento farmacológico se resume en la [tabla 5](#).

Tabla 4 Ajuste de iSGLT2 en función del filtrado glomerular en personas con DM

Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m ²)/ Fármacos	60 ml/min/1,73 m ²	45-59 ml/min/1,73 m ²	30-44 ml/min/1,73 m ²	15-29 ml/min/1,73 m ²	< 15 ml/min/1,73 m ²
Dapagliflozina	10 mg/día.	10 mg/día.	10 mg/día.	No iniciar si FG < 25. Se puede mantener hasta diálisis o trasplante.	No iniciar. Se puede mantener hasta diálisis o trasplante.
Empagliflozina	Dosis inicio: 10 mg/día. Si precisa por control glucémico, 25 mg/día.	Reducir a 10 mg/día	Mantener 10 mg/día. En Insuficiencia cardíaca, 10 mg si FG > 20 ml/min/1,73 m ² .	No iniciar. En Insuficiencia cardíaca, mantener hasta FG de 20 ml/min/1,73 m ²	No iniciar.
Ertugliflozina	Dosis de inicio: 5 mg/día. Dosis máxima: 15 mg/día.	No iniciar. Mantener	Experiencia limitada.	Experiencia limitada.	No iniciar.
Canagliflozina	Dosis de inicio: 100 mg/día. Dosis máxima: 300 mg/día.	Iniciar y/o mantener en dosis de 100 mg/día.	100 mg/día solo si albuminuria > 300 mg/g.	No iniciar. 100 mg/día solo si albuminuria > 300 mg/g hasta diálisis o trasplante.	Se puede mantener hasta diálisis o trasplante.

DM: diabetes mellitus; FG: filtrado glomerular; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

Fuente: modificado de García-Maset et al.².**Tabla 5** Recomendaciones para el tratamiento de infecciones genitourinarias provocadas por iSGLT2

Recomendaciones ante infecciones genitourinarias provocadas por iSGLT2	
Vulvovaginitis candidiásica no complicada	• Antifúngico tópico o • Fluconazol 150 mg vía oral, dosis única
Vulvovaginitis candidiásica complicada	• Fluconazol 150 mg vía oral cada 72 h hasta completar 3 dosis
Vulvovaginitis por <i>Candida glabrata</i> que no responde a azoles	• Ácido bórico intravaginal 600 mg/cada 24 h/14 días o • Nistatina intravaginal 100.000 U/día/durante 14 días
Vulvovaginitis candidiásica recurrente	• Antifúngico tópico 10-14 días y fluconazol 150 mg/vía oral/semanal/durante 6 meses
Balanitis candidiásica	• Clotrimazol al 1% tópico/cada 12 h/durante 10 días o • Miconazol al 2% tópico cada 12 h/durante 10 días

iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

Fuente: adaptado de Pappas³¹.

En cuanto a las infecciones de tracto urinario (ITU), se ha constatado en los diversos estudios un riesgo ligeramente mayor en pacientes con iSGLT2, aunque no significativo. Este riesgo es mayor en personas con DM^{21,22} frente a las no diabéticas. En general, las ITU asociadas al uso de iSGLT2 responden a tratamiento antibiótico habitual, por lo que no debe ser una limitación para el empleo de estos fármacos.

Deshidratación e hipotensión

En general, el riesgo de hipovolemia en pacientes con iSGLT2 es mayor en aquellos con uso concomitante de diuréticos, sobre todo tiazídicos y de asa, respecto a los que no los toman. El ajuste de estos fármacos se resume en la figura 2.

Es aconsejable retirar transitoriamente el iSGLT2 en situaciones de riesgo de deshidratación, por ejemplo en el contexto de pérdidas agudas de volumen, infecciones o fiebre y reintroducirlo cuando se resuelva la situación²⁶⁻²⁸.

Hipoglucemia

En general los iSGLT2 cuando se utilizan en monoterapia se asocian a un riesgo muy bajo de hipoglucemia y la aparición de éstas suele relacionarse con el uso combinado con sulfonilureas o insulina, debiendo plantearse una reducción de dosis o incluso la suspensión de estos fármacos al añadir un iSGLT2. El uso concomitante con el resto de fármacos antidiabéticos no presenta ningún problema en este sentido.

Así mismo, no se ha detectado un riesgo significativo de hipoglucemia en personas no diabéticas en los estudios realizados con dapagliflozina y empagliflozina y ERC, demostrando ser fármacos seguros^{21,24-27}.

Poco frecuentes

Cetoacidosis

Aunque a lo largo del desarrollo clínico de los iSGLT2 se han descrito casos de cetoacidosis euglucémica relacionados con su uso, las causas en personas con DM2 permanecen

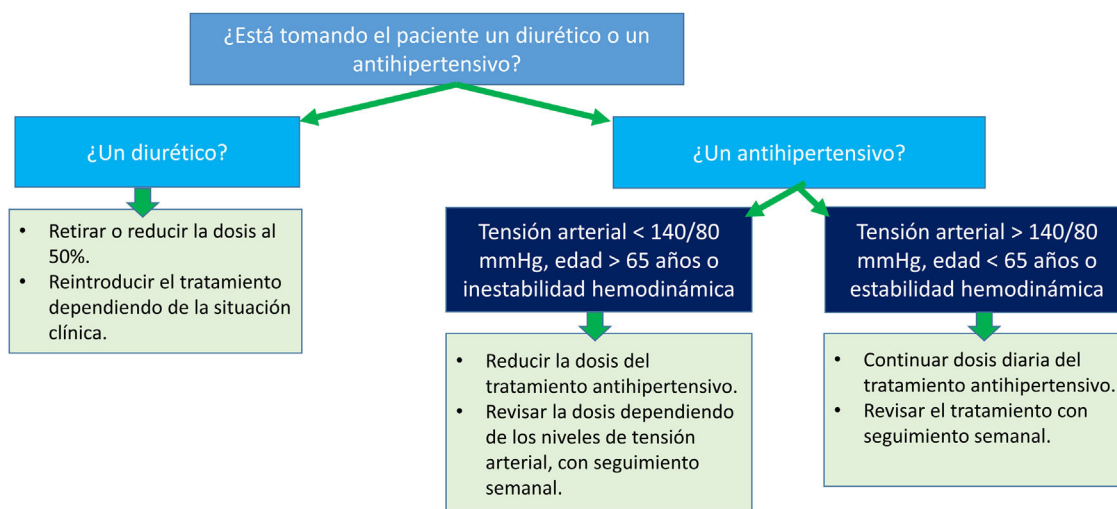


Figura 2 Manejo combinado de iSGLT-2 y diuréticos. Fuente: adaptado de Gómez-Peralta et al.¹⁹.

aún en estudio, y en la actualidad no hay evidencia para desaconsejar su utilización por este motivo al no haberse demostrado diferencias estadísticamente significativas en los principales estudios en comparación con placebo¹⁴⁻¹⁶. Tampoco se han encontrado diferencias en personas no diabéticas para dapagliflozina y empagliflozina^{21,22}.

Antes de iniciar el tratamiento con iSGLT2 deben considerarse posibles factores que predispongan al desarrollo de cetoacidosis, como transgresiones dietéticas, emergencias quirúrgicas, estrés, deshidratación, etc.

Elevación de creatinina y disminución de la tasa de filtrado glomerular

Por lo general, los aumentos iniciales en la creatinina y las disminuciones iniciales en la TFG estimada en los pacientes tratados con iSGLT2 son transitorios³² y no suponen un motivo para la retirada del fármaco^{23,28,29}.

Infrecuentes

Fascitis necrosante del periné (gangrena de Fournier)

La relación entre el uso de iSGLT2 y la gangrena de Fournier es muy poco frecuente, aunque se han descrito casos tras la comercialización de canagliflozina²⁹ y dapagliflozina²³.

Aunque se trata de un acontecimiento bastante raro, puede resultar grave y potencialmente mortal, requiriendo una intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Amputaciones

Tras la publicación de los datos del estudio CANVAS con canagliflozina¹⁴, el riesgo de amputaciones de miembro inferior con los iSGLT2 ha supuesto un motivo de controversia. En 2020, la Food and Drug Administration (FDA) retira la alerta al no haberse podido establecer una clara relación de este hecho con el uso de iSGLT2. En general, es aconsejable recomendar el cuidado rutinario de los pies en todas las personas con DM para evitar posibles complicaciones.

Manejo de iSGLT2 en situaciones especiales

Existen algunas situaciones concretas en las que los iSGLT2 tanto en personas diabéticas como no diabéticas deben emplearse con ciertas precauciones^{33,34}:

- Enfermedades agudas intercurrentes (infecciones graves, síndrome coronario, etc.): se aconseja interrumpir su uso hasta la resolución de la situación clínica y la recuperación de la ingesta oral.
- Cirugía mayor: suspender entre 48 y 72 h antes y reiniciar cuando el paciente esté clínicamente estable, eurolémico y con tolerancia oral adecuada.
- Cirugía bariátrica: suspender previamente en función del tratamiento dietético indicado al paciente, considerando especialmente la ingesta de carbohidratos.
- Situaciones con riesgo de depleción de volumen excesivo (realización de pruebas diagnósticas invasivas como colonoscopia, realización de ejercicio físico intenso programado, etc.): suspender entre 48 y 72 h hasta recuperar un adecuado estado de hidratación.

Conclusiones

Los iSGLT2 han demostrado ser fármacos nefroprotectores en personas con DM. Dapagliflozina y empagliflozina han demostrado frenar así mismo la progresión de la caída de filtrado glomerular y de la albuminuria en personas con ERC no diabética. El uso de estos fármacos es sencillo y seguro y abre una nueva era en el abordaje de la ERC de cualquier etiología, debiendo priorizarse su uso de forma precoz por sus beneficios metabólicos y cardiorrenales demostrados.

Información sobre el suplemento

Este artículo forma parte del suplemento titulado «Actualización en el tratamiento de la enfermedad renal crónica», que ha sido patrocinado por AstraZeneca.

Conflicto de intereses

Este manuscrito forma parte del suplemento de Enfermedad Renal Crónica de la revista Medicina de Familia SEMERGEN con el patrocinio no condicionado de AstraZeneca.

La Dra. María José Castillo Moraga declara haber recibido honorarios por consultorías/ponencias de laboratorios Servier, Daiichi-Sankyo, Novartis, Almirall, Sanofi, Boehringer-Ingelheim, GSK, AstraZeneca, Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Organon, Sanofi, Esteve, TEVA, Ferrer, Rovi y Vifor Pharma.

El Dr. Miguel Turégano Yedro declara haber recibido honorarios por consultorías/ponencias de laboratorios Servier, Daiichi-Sankyo, Novartis, Almirall, Astellas, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Janssen, MSD, Lilly, Sanofi, Boehringer-Ingelheim, GSK, AstraZeneca, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Esteve, Ferrer y Viartis.

El Dr. Vicente Pallarés Carratalá refiere haber recibido subvenciones y apoyo a la investigación (2018-2024): FIS ISCIII-AES-2018/003116 (ESCARVAL-Genero); Grant AZ Agora-AP Study, ESR-17-12871 (fundación SEMERGEN). Así mismo declara haber recibido honorarios por consultorías/ponencias de laboratorios Servier, MSD, Daiichi-Sankyo, Novartis, Almirall, Sanofi, Pfizer, Viartis, Bial, Boehringer-Ingelheim, Recordati, GSK, Rubió, AstraZeneca, Novartis, Organon, Sanofi, Esteve, Menarini, TEVA, Ferrer, Rovi, Vifor Pharma y VISO.

Bibliografía

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021;99(3S):S1–87, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.003>.
- García-Maset R, Bover J, Segura J, Goicoechea M, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2022;42:233–64.
- Llisterri JL, Micó-Pérez RM, Velilla-Zancada S, Rodríguez-Roca GC, Prieto-Díaz MÁ, Martín-Sánchez V, et al. Prevalence of chronic kidney disease and associated factors in the Spanish population attended in primary care: Results of the IBERICAN study. *Med Clin (Barc).* 2021;156:157–65.
- Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2014;34:302–16.
- Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int.* 2011;80:1258–70, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2011.368>.
- Zhang R, Mamza JB, Morris T, Godfrey G, Asselbergs FW, Denaxas S, et al. Lifetime risk of cardiovascular-renal disease in type 2 diabetes: A population-based study in 473,399 individuals. *BMC Med.* 2022;20:63.
- De Pascalis A, Cianciolo G, Capelli I, Brunori G, La Manna G. SGLT2 inhibitors, sodium and off-target effects: An overview. *J Nephrol.* 2021;3:673–80.
- Rodríguez-Poncelas A, Garre-Olmo J, Franch-Nadal J, Díez-Espino J, Mundet-Tuduri X, Barrot-De la Puente J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrol.* 2013;14:46.
- Vejakama P, Thakkinstian A, Lertrattananon D, Ingsathit A, Ngarmukos C, Attia J. Renin-protective effects of renin-angiotensin system blockade in type 2 diabetic patients: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia.* 2012;55:566–78.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861–9.
- Morales-Buenrostro LE, Juárez-Comboni SC, Aldrete-Velasco JA, Rodríguez-Alcocer AN. Efectos renales y nefroprotección inducidos por el inhibidor del SGLT2 Empagliflozina en pacientes con diabetes mellitus: revisión de la literatura. *Rev Nefrol Dial Traspl.* 2017;37:48–61.
- American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44 Suppl. 1:S73–84, <http://dx.doi.org/10.2337/dc21-S006>.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102(5S):S1–127, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondú N, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644–57.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al., EMPAREG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117–28.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347–57, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompont S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019 Jun 13;380:2295–306, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>.
- González-Albarrán O, Morales C, Pérez-Maraver M, Aparicio-Sánchez JJ, Simó R. Review of SGLT2i for the Treatment of Renal Complications: Experience in Patients with and Without T2D. *Diabetes Ther.* 2022;13 Suppl 1:35–49.
- Gómez-Peralta F, Abreu C, Lecube A, Bellido D, Soto A, Morales C, et al. Practical Approach to Initiating SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2017;8:953–62, <http://dx.doi.org/10.1007/s13300-017-0277-0>. Erratum in: *Diabetes Ther* 2017;8:963–965.
- Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, de la Cruz JJ, Santamaría R, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. *Nefrología.* 2018;38:606–15.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436–46.
- Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al., EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023;388:117–272.
- Ficha técnica de Dapagliflozina [consultado 25 Nov 2022] Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/112795007/FT.112795007.pdf>
- McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, et al., DAPA-HF Committees and Investigators. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular

- ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail.* 2019;21:665–75, <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.1432>.
25. Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: Rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail.* 2021 Jul;23:1217–25, <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.2249>.
26. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation.* 2021;143:326–36, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783>. Erratum in: *Circulation.* 2021;143:e30.
27. Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation.* 2021;144:1284–94, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824>.
28. Ficha técnica de Empagliflozina [consultado 25 Nov 2022] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114930014/FT_114930014.pdf
29. Ficha técnica de Canagliflozina [consultado 25 Nov 2022] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113884006/FT_113884006.pdf
30. Unnikrishnan AG, Kalra S, Purandare V, Vasawala H. Genital Infections with Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: Occurrence and Management in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22:837–42, <http://dx.doi.org/10.4103/ijem.IJEM.159.17>.
31. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62:e1–50.
32. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:323–34, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>.
33. Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, Gilbert JD, Verma S, Woo VC, et al. SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. *Clin Ther.* 2016;38:2654.e1–64.e1, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.11.002>.
34. Mazer CD, Arnaout A, Connelly KA, Gilbert JD, Glazer SA, Verma S, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and type 2 diabetes: Clinical pearls for in-hospital initiation, in-hospital management, and postdischarge. *Curr Opin Cardiol.* 2020;35:178–86, <http://dx.doi.org/10.1097/HCO.0000000000000704>.