

Revisión

Inhibidores de SGLT-2 en Nefropatía Lúpica. Podría considerarse una intervención de Nefroprotección

Jorge Rico-Fontalvo^{1,2}, Lourdes Carolina Vázquez-Jiménez^{3,4},
Tomás Rodríguez-Yáñez⁵, Rodrigo Daza-Arnedo², Oscar
Vergara-Serpa⁶, Isabella Uparella⁶, Guillermo Álvarez-Estévez⁷

¹ Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia

² Comité de Riñón, diabetes y metabolismo, Asociación Colombiana de Nefrología e HTA, Bogotá, Colombia

³ Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Departamento de Nefrología, San Lorenzo, Paraguay

⁴ Sociedad Paraguaya de Nefrología, Asunción, Paraguay

⁵ Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia

⁶ Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia

⁷ Director del programa de especialización en Nefrología CEDIMAT, Santo Domingo, República Dominicana

RESUMEN

Fecha de envío

02/11/22

Fecha de aprobación

10/11/22

Palabras claves

Lupus Eritematoso
sistémico,
Nefropatía lúpica,
Inhibidores SGLT-2,
Riesgo cardiovascular,
Nefroprotección,
Proteinuria

Autor para correspondencia

Correo electrónico:
carolina.vazquezj@
hotmail.com
(L. C. Vázquez-Jiménez)

El lupus eritematoso sistémico (LES) es un trastorno reumatológico autoinmune crónico. Dentro de los órganos afectados con frecuencia se encuentran los riñones. El tratamiento habitual de la nefritis lúpica incluye medicamentos nefroprotectores, además inmunosupresores e inmunomoduladores. Los inhibidores SGLT-2, son medicamentos que llegaron inicialmente como antidiabéticos, pero en el curso de su desarrollo, se han encontrado importantes efectos cardio y nefroprotectores aún en pacientes no diabéticos. En estudios experimentales en nefritis lúpica se ha encontrado aumento en la expresión de SGLT-2, por lo tanto, este artículo tiene como objetivo hacer una revisión actualizada de la evidencia que hay del uso de los inhibidores de SGLT-2 en los pacientes con nefritis lúpica. Los grandes ensayos clínicos en general con inhibidores SGLT-2 han excluido estos pacientes. La evidencia actual de utilización de iSGLT-2 en nefritis lúpica es bastante limitada y se desprende de pequeños estudios observacionales y series de casos, en donde hay beneficios en reducción de proteinuria. Se requieren estudios que permitan evaluar sus efectos a largo plazo y beneficios potenciales. Es probable que estos medicamentos puedan beneficiar a los pacientes con nefritis lúpica.

SGLT-2 inhibitors in Lupus Nephropathy. It could be considered an intervention of Nephroprotection

ABSTRACT

Keywords

Systemic lupus
erythematosus,
Lupus nephropathy,
SGLT2 inhibitors,
Nephroprotection,
SGLT2 inhibitors,
Proteinuria

Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune rheumatologic disorder. The kidneys are frequently affected organs. The usual treatment of lupus nephritis includes nephroprotective drugs, immunosuppressants, and immunomodulators. SGLT-2 inhibitors are drugs that initially arrived as antidiabetics. Important cardio and nephroprotective effects have been found even in nondiabetic patients. Experimental studies of lupus nephritis mentioned the expression of SGLT-2; therefore, this article aims to make an updated review of the evidence on the use of SGLT-2 inhibitors in patients with nephritis.

Corresponding author
Email:
carolina.vazquezj@
hotmail.com
(L. C. Vázquez-Jiménez)

Extensive clinical trials with SGLT-2 inhibitors have generally excluded these patients. The current evidence of the use of iSGLT-2 in lupus nephritis is quite limited and carries from small observational studies and case series, where there are benefits in reducing proteinuria. More trials are required to establish its long-term effects

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es un trastorno reumatológico autoinmune crónico con una elevada heterogeneidad en su presentación clínica, respuesta al tratamiento y pronóstico¹. Los resultados clínicos asociados a esta enfermedad han mejorado, no obstante, aún se asocia a una elevada morbilidad y mortalidad, especialmente en individuos jóvenes¹. Dentro del compromiso multiorgánico asociado a esta enfermedad, las manifestaciones renales gozan de un interés preponderante.

Dentro de los órganos afectados con frecuencia se encuentran los riñones, identificándose compromiso renal hasta en el 60% de los pacientes con LES². Definiendo la nefropatía lúpica (NL) como una enfermedad autoinmune que compromete el riñón con un papel persistente y preponderante del sistema inmunológico en la inmunopatología y los brotes de la enfermedad³. El tratamiento habitual de la NL incluye medicamentos nefroprotectores, además inmunosupresores e inmunomoduladores, la dosificación de estos fármacos varía ampliamente en las etapas iniciales de la enfermedad, con efectos variables sobre el grado de proteinuria, comportándose como factor de confusión en estudios de intervención en enfermedad renal crónica (ERC), por lo cual pueden ser excluidos como en efecto ocurrió en los grandes ensayos clínicos (ECA) con los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2³). Por lo tanto, se esperan estudios con mayor base poblacional y centrada exclusivamente en la subpoblación de estos pacientes, que nos permita dilucidar el rol que se puede asumir por estudios preclínicos. Se presenta una revisión incluyendo la información disponible a la fecha y la utilidad potencial de los iSGLT-2 en el tratamiento de NL.

NEFROPATIA LÚPICA

La nefropatía lúpica es la causa más frecuente de enfermedad renal en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y un factor de riesgo importante para morbilidad y mortalidad. Su fisiopatología es heterogénea con contribución de factores genéticos, inflamatorios y ambientales¹⁻⁴. Se ha establecido que aproximadamente un 50 a 60% de pacientes con LES

desarrollan afectación renal, en donde, la NL es una de las causas, pero no la única de disfunción renal en esta población^{2,4}. La mortalidad asociada con LES es significativamente más alta en pacientes con NL comparada con aquellos que no presentan esta condición un ejemplo es la mortalidad atribuible a enfermedad renal en pacientes con NL proliferativa a 5 años la cual desde su inicio es de aproximadamente 5 a 25%⁴. Adicionalmente, 10 a 30% de los pacientes con NL progresarán a falla renal y requerimiento de terapia de reemplazo renal. Pacientes con formas proliferativas de NL (Clase III, IV o III/IV + V) tienen alto riesgo de requerimiento de terapia de reemplazo renal⁴.

Una descripción extensa del tratamiento de la NL escapa a los objetivos de este documento, sin embargo, el manejo de la NL varía acorde a la severidad de la enfermedad y el riesgo de progresión del daño renal. En las formas no proliferativas de NL con proteinuria subnefrótica y tasa de filtrado glomerular (TFG) normal son tratados de manera conservadora, con manejo de factores de riesgo cardiovasculares como hipertensión arterial empleando bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona (RAS) e inmunomodulación con antimaláricos como la hidroxycloquina⁴. En cuanto al papel de la inmunosupresión, tradicionalmente se ha limitado para manejo de las manifestaciones extrarenales⁴. Por otro lado, en las formas proliferativas de NL (Clase III, IV o III/IV + V) y clase V con síndrome nefrótico asociado pueden ser tratados con inmunosupresión sistémica asociada a uso de dosis altas de esteroides. Esta fase inicial corresponde a la fase de inducción con duración aproximada de 3 a 6 meses⁴. Estos pacientes han sido excluidos típicamente de los ensayos clínicos con inhibidores de SGLT-2 por su efecto confuso sobre el comportamiento de la proteinuria.

La fase de inducción se continúa con la de mantenimiento, con miras a la prevención de las recaídas, las cuales se asociaran a incremento en el riesgo de progresión de la enfermedad renal y posibilidad de requerimiento de terapia de reemplazo renal. Los propósitos de la terapia de mantenimiento tradicionalmente se han limitado a dos componentes, en primera instancia consolidar la terapia de inducción, garantizando remisión completa evitando toxicidad asociada a terapia farma-

cológica⁴. En segunda instancia continuar la supresión de la autoinmunidad para prevenir las recaídas y sus consecuencias. Los medicamentos tradicionalmente empleados en esta fase corresponden al micofenolato mofetilo, ciclofosfamida o azatioprina, entre otros. No obstante, los avances recientes en la comprensión de la patogenia de la NL, los avances en su tratamiento han sido limitados con persistencia una elevada tasa de mortalidad¹⁻⁴.

FISIOLOGÍA DE LOS INHIBIDORES DE SGLT-2

En individuos sanos, el túbulo renal proximal es capaz de reabsorber toda la glucosa filtrada (Aproximadamente 180 g/día)⁵. La reabsorción renal de glucosa requiere de la eliminación basolateral activa de sodio (Na⁺) mediante la Na⁺/K⁺-ATPasa que genera la fuera impulsora electroquímica favoreciendo la entrada apical de glucosa a través del cotransportador Sodio-Glucosa (SGLT) impulsado por Na⁺⁵.

Los SGLT, son miembros de la familia de transportadores de solutos 5 (SLC5), proteínas de membrana que median el movimiento de glucosa, osmolitos, vitaminas, aminoácidos además de iones⁶. La familia de SLC5 tiene 12 miembros responsables del cotransporte de iones Na⁺ acoplado a glucosa, colina, ácidos grasos de cadena corta y mioinositol⁶.

Específicamente, los inhibidores SGLT-2, son medicamentos que llegaron inicialmente como antidiabéticos, pero en el curso de su desarrollo, se han encontrado importantes efectos cardio y nefroprotectores aun en pacientes no diabéticos. Estos efectos nefroprotectores renales, inicialmente descritos en pacientes con nefropatía diabética son dados porque intervienen en los tres ejes de progresión del compromiso renal (eje hemodinámico, inflamatorio y metabólico)⁶⁻¹⁵,
22-24.

Actúan inhibiendo la reabsorción tubular de glucosa en el túbulo proximal promoviendo el aumento en la excreción urinaria de glucosa o glucosuria, lo cual favorece el control glucémico. Además, de manera indirecta bloquean el intercambiador NH₃, con lo cual favorecen la natriuresis y este fenómeno de aumento de la glucosuria y aumento de la natriuresis estimulan a la macula densa para que por fenómeno de reflejo favorezcan la vasoconstricción de la arteriola aferente y de esta manera se produce disminución de la presión intraglomerular, es decir mejoría de la hiperfiltración. Este fenómeno hemodinámico es importante, porque es uno de los mecanismos que tienen de nefroprotección. También se conoce, que tienen potentes efectos antiinflamatorios a nivel renal y que impactan en los efectos deletéreos

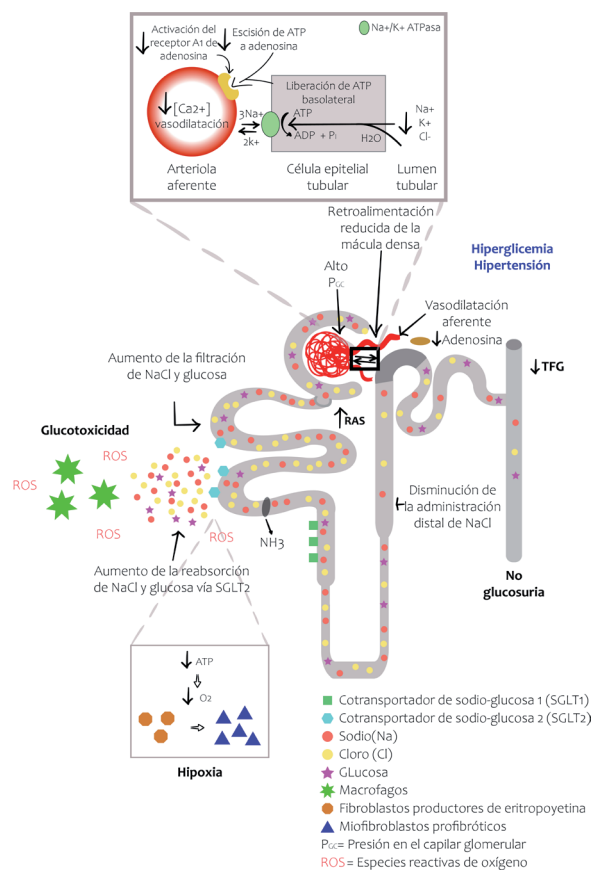


Figura 1 Compromiso renal en pacientes diabéticos. Hiperglicemia, hiperfiltración glomerular, aumento de glucosuria y natriuresis, glucotoxicidad e hipoxia renal, aumento estrés oxidativo y de los ROS. Los inhibidores SGLT-2 mejoran todos estos efectos adversos renales. Tomado y adaptado de la Rico-Fontalvo J, et al. J Clin. Nephrol 2020;4 (1): 44-45.¹⁵

dados por la glucotoxicidad intrarrenal, además son vasodilatadores renales y mejoran la hipoxia tisular renal, entre otros efectos y tienen efectos en el control metabólico, en la reducción de peso. VER FIGURA 1

En resumen, Los inhibidores SGLT-2 tienen efectos directos e indirectos que impactan beneficios renales o de nefroprotección⁷. VER FIGURA 2. Un ECA publicado en 2015, Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus patients (EMPA-REG OUTCOME), demostró que la empagliflozina reduce de manera significativa eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con enfermedad cardiovascular preexistente⁹. Un análisis post hoc de los resultados renales mostró que la empagliflozina reduce la progresión de la ND⁹.

Por otro lado, en modelos de vasculitis y nefritis lúpica, se ha detectado presencia de SGLT-2 mediante la expresión del ARNm de SLC5A2, predominantemente localizados en el comportamiento tubulointersticial al compararse con el compartimento glomerular¹⁰. Adicionalmente, el estudio de muestras de riñón de estos pa-

MECANISMOS DE NEFROPROTECCIÓN CON INHIBIDORES DE SGLT2

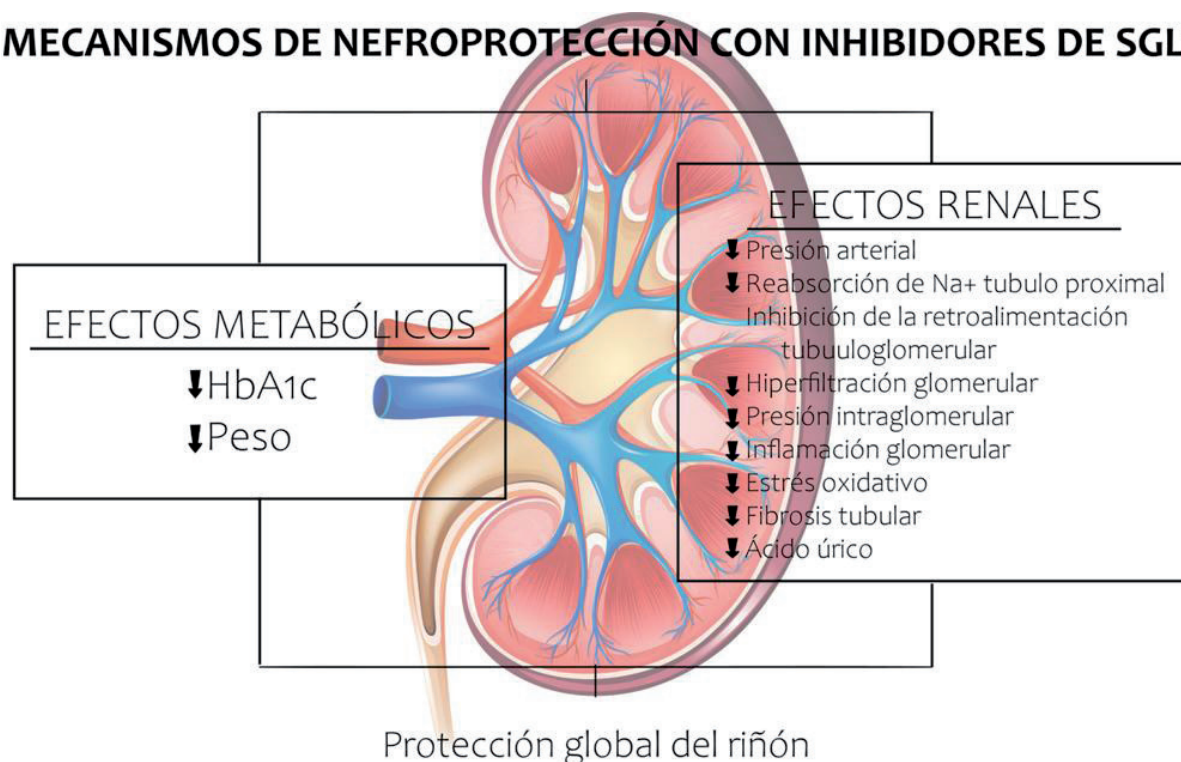


Figura 2 Mecanismos de nefroprotección. Tomado y adaptado de la Rico-Fontalvo J, et al. *J Clin. Nephrol* 2020;4 (1): 44-45.¹⁵

cientes ha revelado la presencia de SGLT-2 a nivel tubulointerstitial, específicamente en el borde en cepillo luminal del túbulo proximal de la corteza renal tanto en vasculitis renal como NL¹⁰.

Estos estudios comparativos, basados en análisis de transcripción han evidenciado una expresión de SGLT-2 predominantemente a nivel tubulointerstitial en riñones de pacientes con nefritis lúpica¹⁰. Hakroush y colaboradores, analizaron muestras de controles sanos (31 pacientes), nefropatía diabética¹⁷, nefropatía por IgA²⁵, vasculitis renal²¹ y NL²⁰, encontrando un incremento en la expresión de mRNA de SLC5A2 a nivel tubulointerstitial ($p < 0.0001$), sin identificar diferencias en sexo ($p = 0.7$) o en la expresión glomerular de SLC5A2 ($p = 0.4$)¹⁰. No obstante, en la evolución en el tiempo se evidencia una reducción en la expresión de SLC5A2, lo cual podría sugerir que durante la fase de mantenimiento o evolución de la enfermedad se reducirán los efectos favorables de la inhibición del SGLT2¹⁰. Por lo tanto, esto justificaría los beneficios potenciales del tratamiento con inhibidores de SGLT-2, especialmente una vez se ha superado la fase inicial de inducción a la remisión y se alcanza estabilidad de la función renal con persistencia de proteinuria¹⁰.

INHIBIDORES DE SGLT-2 EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA NO DIABÉTICA

Los efectos renoprotectores de los iSGLT-2 en pacientes con enfermedad renal crónica no diabética han sido corroborados en grandes estudios clínicos, la evidencia al respecto viene en crecimiento y se esperan estudios que amplíen la base de pacientes con ERC con potencial utilidad para estos medicamentos¹¹⁻¹³. Los mecanismos que median los efectos renoprotectores de los iSGLT-2 no están del todo dilucidados, siendo los más relevantes la corrección de la hiperfiltración glomerular, la mejoría en la inflamación y la mejoría de la hipoxia renal¹⁴. Los beneficios de estos medicamentos se extienden a pacientes con ERC no diabética. Resultados derivados de ECA de fase III, incluyendo los resultados favorables derivados del Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) y los futuros resultados del estudio Study of Heart and Kidney Protection with empagliflozin (EMPA-KIDNEY). Una descripción detallada de su utilidad fuera de la ERD escapa a los objetivos de esta revisión^{12,13}.

En la evolución histórica de las investigaciones de seguridad cardiovascular de iSGLT-2, específicamente la experiencia derivada del estudio Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 diabetic Mellitus (EMPA-REG OUTCOME) con empagliflozina, *CANagliflozin cardiovascular Assessment Study (CANVAS)* con canagliflozina y DECLARE-TIMI 58 con dapagliflozina, mostraron que en general son cardioprotectores, con reducción directa de eventos adversos

cardiovasculares mayores (MACE)^{8,15-17}. Dentro de los resultados secundarios, se evidenció un importante impacto en desenlaces renales y en falla cardiaca, por lo cual, se llevaron a cabo investigaciones en pacientes no diabéticos, entre ellos, aquellos con enfermedades renales¹⁸. No obstante, estos estudios limitaron la participación de pacientes con enfermedades autoinmunes o en uso de terapia inmunomoduladora e inmunosupresora, dado se comportarían como variable de confusión por sus efectos paralelos de reducción de proteinuria.

EL PAPEL DE INHIBIDORES DE SGLT-2 EN NEFRITIS LÚPICA

Los iSGLT-2 se han convertido en prometedoras opciones terapéuticas con evidencia derivada de los grandes ensayos clínicos y la creciente experiencia originada de su adición a la práctica clínica rutinaria^{9,12,18}. Estas terapias innovadoras se encuentran en fase de adopción, siendo equiparadas al bloqueo RAS en el paciente con ERC¹⁹. No obstante, más allá de sus beneficios teóricos en enfermedad autoinmunes con disfunción renal y proteinuria, especialmente NL, se requieren de manera prioritaria ensayos clínicos aleatorizados, controlados y prospectivos, que permitan establecer el papel de estas terapias.

Por otro lado, los pacientes con enfermedades autoinmunes fueron excluidos de los grandes ensayos clínicos en los cuales se evaluaron los efectos de iSGLT-2 en ERC no diabética, no obstante, cada vez más se discuten los efectos y potencial uso de estos medicamentos en escenarios como la vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos y el LES¹⁰.

La evidencia de utilización de iSGLT-2 en NL se desprende de pequeños estudios observacionales y series de casos. Morales y colaboradores, describen la experiencia con 5 pacientes con NL confirmada histológicamente, en tratamiento inmunosupresor y persistencia de proteinuria, con un valor medio de 2.2 gramos/día a quienes se les añadió empagliflozina 10 mg/día²⁰. Realizaron seguimiento durante 8 semanas posterior al inicio de tratamiento, documentando una reducción de proteinuria en aproximadamente 49.9%, con cambios mínimos en la tasa de filtración glomerular²⁰. Con respecto a este último resultado, se debe anotar que los cambios en la TFG se deben esperar y por lo tanto medir a largo plazo, por ello se necesitan estudios orientados a evaluar estos resultados específicamente.

En los grandes ECA en los cuales se evaluaron los efectos de iSGLT-2 sobre la proteinuria y resultados cardiovasculares en enfermedad renal crónica no dia-

bética, destacando los estudios Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND) y Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD), se excluyeron pacientes con NL, poliquistosis renal y vasculitis^{11,12}. Por otro lado, un estudio en curso, un ECA a gran escala que evaluará resultados a largo plazo en ERC no diabética, empleando empagliflozina, The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin EMPAKidney (NCT03594110), no incluyó pacientes que se encontraban en tratamiento con terapia de inmunosupresión intravenosa en los últimos 3 meses; o cualquier persona que actualmente estaba recibiendo prednisolona >45 mg o equivalente. En los criterios de exclusión no dice que se excluyeron a todos los pacientes con NL, por lo cual probablemente incluyeron pacientes con nefritis lúpica en fase de mantenimiento de la enfermedad, estos resultados se esperan estén listos para finales de este año^{13,21}. Por ahora la evidencia en su utilización se desprende de beneficios teóricos e informe de casos.

Por otro lado, la morbilidad y mortalidad cardiovasculares también se incrementan de manera sustancial en pacientes con LES, convirtiéndose en una causa común de mortalidad en estos pacientes, seguida por las complicaciones derivadas de las infecciones oportunistas y la severidad asociada a la actividad de la enfermedad¹⁹. Adicionalmente, las intervenciones terapéuticas involucradas en el tratamiento de LES, incluyendo las dosis acumuladas de agentes inmunosupresores se relacionan con incremento simultáneo en el riesgo cardiovascular a largo plazo¹⁹.

Por definición todos los pacientes con NL tienen enfermedad renal crónica, mostrando grados variables de albuminuria¹⁹. La albuminuria es un marcador de daño renal, un porcentaje significativo de pacientes con LES además tendrán alteraciones estructurales y funcionales, especialmente la hiperfiltración glomerular¹⁹. Dentro de la estrategia habitual recomendada por las guías de manejo de NL, se encuentra el bloqueo RAS con efectos nefroprotectores comprobados, sin embargo, se presenta persistencia de un riesgo residual en los diferentes escenarios de ERC. En consecuencia, la prevención de la progresión de la ERC y su consiguiente carga cardiovascular adversa, podrían ser impactadas con el uso de iSGLT-2. Adicionalmente, muchas de las consecuencia sistémicas del LES como la hipertensión pulmonar, síndrome metabólico e HTA podrían encontrar algún beneficio con el uso de iSGLT-1¹⁹.

CONCLUSIONES

La NL es una complicación frecuente y que marca pronóstico en los pacientes con LES. Es claro que estos pacientes tienen un componente inflamatorio importante.

El tratamiento de pacientes con NL implica la utilización de tratamiento inmunosupresor y antiinflamatorio, así como un enfoque basado en nefroprotección y reducción de riesgo cardiovascular. Dentro de los efectos favorables de los iSGLT-2 incluyen reducción de hiperfiltración glomerular, albuminuria, lesión tubular, caída de tasa de filtrado glomerular y mejoría de la inflamación renal por múltiples vías. La evidencia actual de utilización de iSGLT-2 en NL es bastante limitada y se desprende de pequeños estudios observacionales y series de casos, en donde hay beneficios en reducción de proteinuria. Por lo anterior, los iSGLT-2 podrían tener cabida en el enfoque terapéutico de pacientes con nefropatía lúpica, como estrategia de nefro y cardio-protección, especialmente en pacientes de alto riesgo de progresión renal o albuminuria y alto riesgo cardiovascular. No obstante, se requieren estudios que permitan evaluar sus efectos a largo plazo y beneficios potenciales.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no reportan conflicto de interés para este artículo.

FUENTE DE FINANCIACIÓN

Los autores reportan que la financiación para este artículo fue con recursos propios.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Jorge Rico-Fontalvo, Rodrigo Daza-Arnedo y Tomas Rodríguez-Yanez: concepción, escritura del artículo, análisis de conclusiones.

Oscar Vergara, Guillermo Álvarez e Isabella Uparela: búsqueda bibliográfica y revisión de gráficas.

Lourdes Carolina Vázquez Jiménez: revisión del artículo, análisis de conclusiones

BIBLIOGRAFÍA

1. Arnaud L, Tektonidou MG. Long-term outcomes in systemic lupus erythematosus: trends over time and major contributors. *Rheumatol Oxf Engl*. 5 de diciembre de 2020;59(Suppl5):v29-38.
2. Martínez Ávila MC, Almanza Hurtado AJ, Rodríguez Blanco JD,

Rodríguez Yáñez T, Daza Arnedo R, Aroca Martínez G. Nefropatía lúpica: una puesta al día. *Rev Colomb Reumatol* [Internet]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-avance-resumen-nefropatia-lupica-una-puesta-al-S0121812321001274>

3. Anders HJ, Peired AJ, Romagnani P. SGLT2 inhibition requires reconsideration of fundamental paradigms in chronic kidney disease, «diabetic nephropathy», IgA nephropathy and podocytopathies with FSGS lesions. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 22 de agosto de 2022;37(9):1609-15.
4. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. agosto de 2020;76(2):265-81.
5. Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. *Annu Rev Physiol*. 10 de febrero de 2021;83:503-28.
6. Kaur P, Behera BS, Singh S, Munshi A. The pharmacological profile of SGLT2 inhibitors: Focus on mechanistic aspects and pharmacogenomics. *Eur J Pharmacol*. 5 de agosto de 2021;904:174169.
7. DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol*. mayo de 2021;17(5):319-34.
8. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 26 de noviembre de 2015;373(22):2117-28.
9. 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*. 28 de julio de 2016;375(4):323-34.
10. Hakrrouch S, Tampe D, Kluge IA, Baier E, Korsten P, Tampe B. Comparative analysis of SGLT-2 expression in renal vasculitis and lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. julio de 2022;81(7):1048-50.
11. Cherney DZI, Dekkers CCJ, Barbour SJ, Cattran D, Abdul Gafor AH, Greasley PJ, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. julio de 2020;8(7):582-93.
12. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 8 de octubre de 2020;383(15):1436-46.
13. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Design, recruitment, and baseline characteristics of the EMPA-KIDNEY trial. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 23 de junio de 2022;37(7):1317-29.
14. Yamazaki T, Mimura I, Tanaka T, Nangaku M. Treatment of Diabetic Kidney Disease: Current and Future. *Diabetes Metab J*. enero de 2021;45(1):11-26.
15. Rico-Fontalvo J, Daza-Arnedo R, Cardona-Blanco MX, Leal-Martínez V, Abuabara-Franco E, Pajaro-Galvis N, et al. SGLT2 inhibitors and nephroprotection in diabetic kidney disease: From mechanisms of action to the latest evidence in the literature. *J Clin Nephrol*. 21 de agosto de 2020;4(1):044-55.
16. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 17 de agosto de 2017;377(7):644-57.
17. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 24 de enero de 2019;380(4):347-57.
18. Fontalvo JER. Guía de práctica clínica para la enfermedad renal diabética. *Rev Colomb Nefrol* [Internet]. 27 de mayo de 2021 [citado 28 de junio de 2022];8(2). Disponible en: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/561>
19. Säemann M, Kronbichler A. Call for action in ANCA-associated vasculitis and lupus nephritis: promises and challenges of SGLT-2 inhibitors. *Ann Rheum Dis*. mayo de 2022;81(5):614-7.

20. Morales E, Galindo M. SGLT2 inhibitors in lupus nephropathy, a new therapeutic strategy for nephroprotection. *Ann Rheum Dis.* 12 de mayo de 2022;annrheumdis-2022-222512.
21. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, von Eynatten M, Staplin N, Hauske SJ, et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J.* diciembre de 2018;11(6):749-61.
22. Fontalvo JER. Guía de práctica clínica para la enfermedad renal diabética. *Rev Colomb Nefrol* [Internet]. 27 de mayo de 2021 [citado 28 de junio de 2022];8(2). Disponible en: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/561>
23. Rico-Fontalvo J, Aroca G, Cabrales J, Daza-Arnedo R, Yáñez-Rodríguez T, Martínez-Ávila MC, et al. Molecular Mechanisms of Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 4 de agosto de 2022;23(15):8668.
24. Rico-Fontalvo J, Aroca G, Cabrales J, Daza-Arnedo R, Yáñez-Rodríguez T, Martínez-Ávila MC, et al. Molecular Mechanisms of Diabetic Kidney Disease. *IJMS.* 2022;23(15):8668.