



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"SALVADOR ZUBIRÁN"**

**"SEGURIDAD DEL USO DE INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR DE SODIO-  
GLUCOSA TIPO 2 EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL CON DIABETES  
MELLITUS: DESCRIPCIÓN RETROSPECTIVA DE UNA COHORTE"**

# **TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN NEFROLOGIA**

**PRESENTA:**

**DR. MARTIN MARIE TOGNOLA**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**DR. LUIS EDUARDO MORALES BUENROSTRO**

**PROFESOR TITULAR:**

**DR. JOSE RICARDO CORREA ROTTER**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE DE 2023.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## TÍTULO

**“SEGURIDAD DEL USO DE INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR DE SODIO-  
GLUCOSA TIPO 2 EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL CON DIABETES  
MELLITUS: DESCRIPCION RETROSPECTIVA DE UNA COHORTE”**

## **AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA**

A mis padres por su apoyo siempre incondicional.

Al Dr. Luis Morales por hacer posible este trabajo, le estaré siempre agradecido.

A los compañeros residentes del INCMNSZ.

A los maestros y pacientes del INCMNSZ.

Para Alexandra.

## ÍNDICE

Resumen.....	5
--------------	---

## MARCO TEORICO

I. Introducción.....	6
II. Mecanismos propuestos de eficacia de los iSGLT2.....	7
III. Efectos adversos de los iSGLT2 en receptores de trasplante renal.....	10
IV. Efectos sobre la función del aloinjerto renal y la proteinuria.....	13
V. Efectos sobre el control glucémico, el peso corporal, la presión arterial y los niveles séricos de ácido úrico.....	14
Planteamiento del problema.....	15
Justificación.....	16
Hipótesis.....	16
Objetivos.....	16

## MÉTODO

a) Diseño del estudio.....	18
b) Población de estudio.....	18
c) Tamaño de la muestra.....	19
d) Estrategia estadística.....	19

IMPLICACIONES ÉTICAS.....	20
---------------------------	----

PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO.....	20
-----------------------------------	----

RESULTADOS.....	20
-----------------	----

DISCUSIÓN.....	24
----------------	----

CONCLUSION.....	27
-----------------	----

BIBLIOGRAFÍA.....	28
-------------------	----

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la seguridad y la eficacia a corto plazo de los inhibidores de SGLT2 en pacientes diabéticos con trasplante renal.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo realizado en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México. Se evaluó la seguridad de los inhibidores de SGLT2 (iSGLT2), recopilando del expediente electrónico y físico, eventos adversos presentados durante el tratamiento (infecciones urinarias, cetoacidosis y falla renal aguda). Adicionalmente se obtuvieron los resultados de glucosa sérica, hemoglobina glicosilada, tasa de filtración glomerular (TFGe), estimada por fórmula CKDEPI, albuminuria determinada por índice índice albumina/creatinina en muestra aislada, ácido úrico sérico, presión arterial registrada y cambios de peso, desde el inicio del uso de iSGLT2 y seguimiento a los 3 y 6 meses, para explorar posibles efectos benéficos o eficacia terapéutica de estos fármacos.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 26 pacientes con trasplante renal y Diabetes mellitus. El uso de iSGLT2 no se asocio con eventos adversos significativos. Únicamente el 7% de los pacientes presentaron infección de vías urinarias. No se informaron otros eventos adversos durante el seguimiento. Por otra parte, se observó una mejora del control glucémico, reducción de peso y de albuminuria, sin embargo la naturaleza retrospectiva y no controlada del estudio ofrece limitaciones para confirmar estos hallazgos como significativos.

**Conclusión:** Los iSGLT2 parecen fármacos seguros y eficaces en receptores de trasplante renal con diabetes mellitus

**Palabras clave:** diabetes, trasplante renal, iSGLT2

## MARCO TEORICO

### I. INTRODUCCION

La prevalencia de la enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud creciente y constituye una gran carga para el sistema de atención médica.<sup>1</sup> La modalidad de tratamiento de elección deseable para la mayoría de los pacientes con enfermedad renal crónica terminal es el trasplante renal. Los receptores de trasplante de riñón (RTR) experimentan una mejor calidad de vida y una mejor supervivencia a largo plazo en comparación con sus contrapartes en lista de espera en hemodiálisis o en diálisis peritoneal.<sup>2</sup> Por otra parte, la diabetes mellitus (DM) confiere un riesgo significativo de enfermedad cardiovascular, complicaciones infecciosas, pérdida del injerto y de mortalidad en pacientes trasplantados.<sup>3</sup>

La carga de morbilidad de la DM entre los RTR es multifactorial. La DM es la causa más frecuente de ERC y del número elevado de pacientes en lista de espera de trasplante, adicionalmente es responsable del 31,4 % de todos los trasplantes de riñón en 2019 en el mundo.

Algunos de los fármacos inmunosupresores empleados en el manejo habitual postrasplante predisponen a resistencia a la insulina y disfunción de las células beta, lo que contribuye al desarrollo de diabetes después del trasplante en aquellos que no eran diabéticos.<sup>3</sup> La DM postrasplante, término adoptado en 2014 para describir la DM recién diagnosticada en el periodo postrasplante, ocurre en el 10-40 % de los RTR.<sup>4</sup> El manejo de la DM en RTR es de suma importancia para prevenir complicaciones y comorbilidades de diversas naturalezas.

Durante los últimos 20 años, los agentes bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, ya sea inhibidores de enzima convertidora de angiotensina

(iECA) o bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA) han sido el único tratamiento disponible para controlar la enfermedad renal proteinúrica en enfermedades renales nativas de diversos tipos así como en pacientes trasplantados que presentan esta manifestación. Recientemente, los inhibidores de la proteína transmembrana del túbulo proximal conocida como iSGLT2 han surgido como una nueva clase de terapia con efectos benéficos en cuanto a resultados cardiovasculares y renales en pacientes con enfermedad renal diabética, ERC proteinúrica no diabética e insuficiencia cardíaca con y sin diabetes. Los posibles mecanismos se han investigado ampliamente y se encontró que los mismos no se relacionan con un mejor control glucémico, en virtud de estar presentes en pacientes no diabéticos con ERC y con falla cardíaca. <sup>5</sup>

En virtud de los múltiples mecanismos descritos como potencialmente condicionantes de la mejoría en proteinuria, desenlaces cardiovasculares y renales en la población previamente descrita con el uso de iSGLT2, es altamente probable que los mismos puedan ser beneficiosos en RTR con DM o sin DM, para mejorar la longevidad del aloinjerto y el riesgo cardiovascular inherente a ésta población. Sin embargo, la terapia con iSGLT2 se asocia a algunos efectos adversos y factores que pueden incluso estar magnificados en RTR que pueden exponer a los pacientes a un riesgo mayor. Como reflejo de estas preocupaciones, todos los grandes ensayos controlados aleatorios publicados que examinan la seguridad y la eficacia de los iSGLT2 han excluido los RTR. <sup>6,7</sup> En consecuencia, hay escasez de evidencia con respecto al uso de inhibidores de SGLT2 en los RTR a pesar de su promesa terapéutica única en esta población.

## **II. MECANISMOS PROPUESTOS DE EFICACIA DE LOS iSGLT2**

### **Retroalimentación tubuloglomerular y reducción de la presión intraglomerular**

En el primer segmento del túbulo proximal del riñón se reabsorbe el 90% de toda la glucosa filtrada en el glomérulo. Esta reabsorción se da a través de una molécula



transmembrana localizada en la membrana luminal conocida como cotrasportador sodio-glucosa tipo 2. Los fármacos que inhiben al cotrasportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) bloquean la reabsorción de sodio y glucosa, lo que aumenta el suministro de sodio, cloruro y glucosa al túbulo distal.<sup>5</sup> Este aumento en el suministro de sodio y cloruro al túbulo distal da como resultado una activación de la retroalimentación tubuloglomerular a través de detección de cloruro por la mácula densa que causa vasoconstricción de la arteriola aferente, lo que resulta en una reducción de la presión intraglomerular. A través de la reducción de la presión intraglomerular, los iSGLT2 reducen la hipertensión capilar glomerular y la hiperfiltración, lo que reduce el estrés físico en la barrera de filtración, la albuminuria y la demanda de oxígeno para la reabsorción tubular.<sup>8</sup> Esta reducción en la presión intraglomerular se acompaña en la clínica de una caída aguda en la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), en promedio de 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>6,9</sup> Este efecto hemodinámico juega un papel importante en la reducción de la proteinuria y la preservación de la TFGe en pacientes con enfermedad renal crónica con y sin diabetes y existe el potencial de que puedan proporcionar un beneficio en los RTR. La proteinuria postrasplante es frecuente y constituye un factor de riesgo importante para la pérdida temprana del injerto.<sup>10</sup>

Los iSGLT2, además de reducir proteinuria por un mecanismo hemodinámico al disminuir la hiperfiltración, reducen la demanda metabólica de reabsorción tubular y el subsiguiente consumo de oxígeno.<sup>8</sup> Esta menor carga de trabajo juega un papel importante en la preservación de la función tubular y la de la TFGe, pudiendo ser un beneficio único para los RTR.

### **Glucosuria e impacto metabólico**

Se ha demostrado que la inhibición SGLT2 mejora el control de la glucemia y la función metabólica en el diabético en múltiples estudios preclínicos y clínicos que emplean datos de pacientes con ERC. Mientras que los iSGLT2 inducen glucosuria

al bloquear la reabsorción de glucosa, el efecto hipoglucemiante de estos agentes está limitado parcialmente por una absorción de glucosa más distal en el túbulo proximal así como por otros mecanismos metabólicos contrarreguladores que permanecen intactos. La glucosuria inducida por los iSGLT2 puede favorecer alteraciones metabólicas beneficiosas, incluido el cambio de la utilización de sustratos del metabolismo de los carbohidratos al de los lípidos.<sup>8</sup> Este cambio en la utilización de sustrato conduce a una reducción de grasa visceral y subcutánea y, posteriormente, del peso corporal. La lipólisis también libera ácidos grasos libres utilizados por el hígado para generar cuerpos cetónicos, que sirven como un combustible más eficiente en oxígeno. El impacto metabólico de los iSGLT2 los hace particularmente atractivos para la población trasplantada que es propensa a la disfunción metabólica y al desarrollo de DM postrasplante secundaria a agentes inmunosupresores. Además, el aumento de peso y la obesidad después del trasplante son muy comunes y están asociados con un riesgo 40 % mayor de muerte y fracaso del injerto.<sup>11</sup>

### **Natriuresis y control de la presión arterial**

La inhibición SGLT2 también demuestra un impacto benéfico sobre presión arterial y el estado del volumen, a través de diuresis osmótica y natriuresis.<sup>12</sup> Este efecto diurético puede ser benéfico para el manejo de falla cardíaca, al mejorar la carga ventricular y reducir el contenido corporal total de sodio. Un estudio reciente en pacientes con ERC demostró que el tratamiento agudo con iSGLT2 aumenta la excreción de sodio en un 15-20 %, efecto que se mantuvo durante el tratamiento crónico y resultó en reducción del contenido de sodio corporal.<sup>13</sup> Otro estudio clínico aleatorizado mostró que la monoterapia con empagliflozina en pacientes con DM2 e insuficiencia cardíaca euvolémica estable, indujo un efecto natriurético modesto, mismo se magnificó cuando se usó en combinación con un diurético de asa.<sup>14</sup> Curiosamente, en el mismo estudio, demostraron que este efecto natriurético fue persistente durante 14 días, lo que resultó en una reducción del volumen de sangre

y plasma. Aparte de su efecto sobre el volemia, los iSGLT2 también han demostrado reducir la presión arterial sistólica en 4-10 mmHg en pacientes hipertensos, normotensos y con diabetes mellitus tipo 2 en múltiples estudios clínicos aleatorizados.<sup>15</sup> La acción antihipertensiva de los iSGLT2 probablemente se deba a una combinación de diuresis osmótica, pérdida de peso, natriuresis y un efecto indirecto sobre la liberación de óxido nítrico secundario a un mejor control glucémico.<sup>12</sup>

La hipertensión postrasplante es muy prevalente, ocurre en hasta el 50-80% de los trasplantados y se sabe que está asociada con tasas más altas de fracaso del aloinjerto.<sup>16</sup> Los agentes inmunosupresores como los inhibidores de la calcineurina y los esteroides inducen hipertensión a través de múltiples mecanismos, tales como retención de sal, vasoconstricción y regulación positiva del sistema renina angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, la mejora del control de la presión arterial y el volumen debido al efecto diurético de los iSGLT2 puede desempeñar un papel beneficioso en los RTR con hipertensión y sobrecarga de volumen.

### **III. EFECTOS ADVERSOS DE LOS iSGLT2 EN LOS RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL**

Dado que la enfermedad cardiovascular y la supervivencia limitada del aloinjerto son desafíos importantes que enfrentan los RTR, la inhibición SGLT2 ofrece una opción terapéutica potencialmente benéfica. Sin embargo, el uso de estos agentes en esta población se cuestiona no solo por el contexto de un riñón funcional solitario y una anatomía genitourinaria anormal, sino también por el uso simultáneo de inmunosupresión de mantenimiento, la alta prevalencia de infecciones y el estado inmunitario comprometido. En el paciente trasplantado, el riesgo infeccioso es de preocupación y sigue siendo una de las principales causas de mortalidad, particularmente en el período temprano postrasplante, cuando la inmunosupresión es máxima.<sup>17</sup> Además, los RTR tienen una anatomía urogenital anormal que los predispone aún más a desarrollar infecciones de vías urinarias (IVU). Las

infecciones urinarias son la complicación infecciosa más común entre los RTR, ocurren en hasta el 25 % de los RTR en el primer año posterior al trasplante y representan hasta el 30 % de las hospitalizaciones por sepsis. <sup>18,19</sup>

La mayoría de los ensayos clínicos en los que se usan iSGLT2, efectuados en diabéticos y no diabéticos no trasplantados, han mostrado un mayor riesgo de infecciones genitales micóticas. Por otra parte, algunas evidencias de vigilancia posteriores a la comercialización plantearon la preocupación de que los iSGLT2 puedan predisponer a los pacientes a gangrena de Fournier. <sup>20</sup> Afortunadamente, un estudio reciente anidado de casos y controles en pacientes con DM2 encontró que no existe un mayor riesgo de gangrena de Fournier con el uso de iSGLT2 en comparación con otros agentes hipoglucemiantes o insulina sola y esto se ha corroborado en forma reiterada en los grandes estudios de ERC y tratamiento con iSGLT2. <sup>21</sup>

Además del riesgo de infección urogenital, los estudios clínicos en sujetos no trasplantados sugirieron que la iSGLT2 pudiera conllevar riesgo de cetoacidosis euglucémica, lesión renal aguda, hipotensión, amputación de extremidades distales o fracturas óseas. <sup>22-24</sup> Estudios posteriores en población con enfermedad renal crónica (CREDENCE<sup>25</sup>; DAPACKD<sup>26</sup>, EMPAKIDNEY<sup>27</sup>) han demostrado claramente que la posibilidad de cetoacidosis euglucémica en diabéticos tipo 2 y en no diabéticos con ERC es nula o no diferente a grupos control y el riesgo de amputación de extremidades distales o fracturas óseas tampoco fue diferente en grupo experimental Vs. grupo placebo. El riesgo de muchos de estos efectos adversos es considerable en la población trasplantada de riñón. Por ejemplo, los RTR tienen un riesgo mayor de cetoacidosis diabética y síndrome osmolar hiperglucémico en comparación con los pacientes con DM no trasplantados.<sup>28</sup>

Los RTR están expuestos a numerosos factores de riesgo de lesión isquémica hemodinámica en el período postrasplante inmediato y temprano, en particular los receptores de donantes fallecidos. La alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares y el tratamiento prolongado con inhibidores de la calcineurina también contribuyen de manera importante a la lesión hemodinámica del injerto incluso años después del trasplante. La vasoconstricción arteriolar aferente inducida por los iSGLT2 y la reducción resultante de la presión intraglomerular pueden precipitar una lesión isquémica en una población con una capacidad ya reducida de autorregulación con inhibidores de la calcineurina.<sup>6</sup> Sin embargo, es importante resaltar que hoy en día hay clara evidencia que descarta que la iSGLT2 sea condicionante de falla renal aguda con mayor frecuencia que lo observado en poblaciones control.<sup>26</sup> Aunque los hallazgos descritos sugieren que el uso de iSGLT2 no están asociados con lesión renal aguda (LRA) en pacientes con riñones nativos y DM tipo 2, la generalización de estos hallazgos a la población trasplantada debe hacerse con precaución debido a su perfil de riesgo único.<sup>23, 26</sup> También se debe tener en cuenta que en el período inmediatamente posterior al trasplante, la poliuria es extremadamente común y, a menudo, conduce a la depleción de volumen, LRA prerrenal e hipotensión. Los efectos natriuréticos y diuréticos de iSGLT2 podrían agravar este problema y, por lo tanto, hasta el momento se considera apropiado evitarlos en las semanas posteriores a la cirugía. Con todo lo anteriormente descrito, es claro que el uso de iSGLT2 en el período postrasplante temprano es posiblemente de alto riesgo, por lo que la mayoría de los grupos que

estudian su uso en esta población se han enfocado a etapas posteriores de la vida del injerto, siendo al menos 6 meses después de la realización del trasplante renal.

#### **IV. EFECTOS SOBRE LA FUNCION DEL ALOINJERTO RENAL Y LA PROTEINURIA**

Es importante conocer que las disminuciones modestas y rápidas en la tasa de filtrado glomerular (entre 3 y 10%) son un fenómeno universal visto en todo y cada uno de los estudios con iSGLT2, es variable en magnitud y mayor mientras mas grande sea la función renal del paciente que recibe el fármaco, seguidas por el mantenimiento de la función renal estable. <sup>29</sup>

Como se indicó anteriormente, una caída aguda temprana en la TFGe, seguida de estabilización, es consistente con una respuesta hemodinámica intacta inducida por la retroalimentación tubuloglomerular restaurada. Por lo tanto, es lógico que si esta caída temprana de TFGe está presente en los RTR, es probable que se produzcan los beneficios a largo plazo de la hiperfiltración reducida. Halden *et al.* <sup>30</sup> y Schwaiger *et al.* <sup>31</sup> demostraron que esta respuesta temprana de la TFGe está presente en pacientes trasplantados renales. La TFGe media informada por Schwaiger *et al.* <sup>31</sup> descendió desde un valor inicial de 54,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a 45,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a las 4 semanas ( $\Delta 8,4$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;  $p = 0,01$ ) y luego mejoró a 53,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en el mes 12 ( $\Delta 0,5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;  $p = 0,93$ ; en comparación con el valor inicial) en RTR que recibieron empagliflozina. Del mismo modo, Halden *et al.* <sup>30</sup> comunicaron una reducción significativa de la TFGe ( $-4$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 8 semanas después del inicio de iSGLT en comparación con placebo ( $p < 0,05$ ) pero no en la semana 24 ( $\Delta 0$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;  $p = 0,61$ ). La presencia de esta “caída” de la TFGe es particularmente interesante dado que el riñón trasplantado está esencialmente denervado y, como tal, no responde a la salida simpática que puede mitigar una respuesta hemodinámica autonómica inducida.

Es importante señalar que todos los ensayos de iSGLT2 en pacientes no trasplantados se realizaron en combinación con terapia de bloqueo del SRAA, ya

sea iECA o BRA; sin embargo, el bloqueo del SRAA no se informó consistentemente en estudios en RTR; sin embargo los datos actuales no han mostrado una diferencia significativa en los resultados renales, como TFG, creatinina sérica, proteína en orina en RTR. <sup>32</sup> Además, la caída temprana en la TFG observada en algunos de los estudios confirma que los iSGLT2 actúen de manera similar en los RTR como lo hacen en la población no trasplantada y probablemente demostrarán beneficios cardiorrenales similares con un seguimiento más prolongado.

## **V. EFECTOS SOBRE EL CONTROL GLUCEMICO, EL PESO CORPORAL, LA PRESION ARTERIAL Y LOS NIVELES SERICOS DE ACIDO URICO**

En la literatura referente a población diabética el uso de iSGLT2 se asocian a una reducción moderada de hemoglobina glicosilada (Hba1c). Como esperado, en forma similar, en los RTR, su uso se asocia con una reducción moderada de la HbA1c. Un metanálisis reciente de Chewcharat *et al.* <sup>32</sup> encontraron que en 8 estudios con 132 participantes, el uso de SGLT2i redujo significativamente la HbA1c media en un 0,57 % al final del estudio en comparación con el valor inicial (IC del 95 %: -0,97, -0,16;  $p = 0,006$ ,  $I^2 = 85,2\%$ ); en los 5 estudios con datos de seguimiento de 12 meses en 76 participantes, el uso de SGLT2i redujo la HbA1c media en un 0,58 % (IC del 95 %: -1,12, -0,05;  $p = 0,03$ ,  $I^2 = 79,8\%$ ). Sin embargo, una duración más corta del seguimiento a los 6 meses no se asoció con una diferencia estadísticamente significativa en la HbA1c. En general, los efectos de iSGLT2 sobre el control glucémico en los RTR con DM son comparables con la reducción demostrada en la población no trasplantada.

La terapia con iSGLT2 también demostró una reducción consistente en el peso corporal en todos los estudios. En los 88 estudios incluidos en el metanálisis de Chewcharat, el uso de iSGLT2 se asoció con una disminución significativa tanto del índice de masa corporal como del peso corporal a los 6 meses, con una diferencia media de peso de  $-0,8 \text{ kg/m}^2$  ( $p = 0,007$ ) y  $-2,49 \text{ kg}$  ( $p = 0,003$ ), respectivamente. Sin embargo, en los 3 estudios con datos de seguimiento de 12

meses, solo el peso corporal permaneció significativamente reducido en un promedio de -1,97 kg (IC del 95%: -3,21, -0,73;  $p = 0,002$ ,  $I^2 = 0\%$ ).<sup>81</sup> <sup>32</sup> El estudio retrospectivo de Song *et al.*<sup>33</sup> mostró una reducción estadísticamente significativa en el peso corporal de -2,95 kg ( $p < 0,0001$ ). Dado que la reducción del peso corporal inducida por iSGLT2 puede ser consecuencia de la natriuresis y la pérdida total de agua corporal o de la glucosuria y la pérdida calórica, algunos estudios fueron más allá para delinear la causa de la reducción del peso corporal. Halden *et al.*<sup>30</sup> mostró que no había diferencia en la masa grasa con el uso de iSGLT2 medida con una técnica DXA modificada. Sin embargo, Schwaiger *et al.*<sup>31</sup> demostraron una reducción significativa en el agua corporal total medida por bioimpedancia.

Si bien el peso corporal se redujo constantemente, sin embargo, no se demostró consistentemente en todos los estudios que la presión arterial se modificara significativamente por la terapia con iSGLT2. En un metanálisis que incluye 6 estudios que midieron la presión arterial, los iSGLT2 no lograron demostrar una reducción consistente y significativa en la presión arterial sistólica y diastólica.<sup>28</sup> De estos estudios, uno mostró una reducción significativa en la presión arterial sistólica de 8 mmHg en 12 meses en comparación con el valor inicial ( $p = 0,02$ ), aunque no logró demostrar una reducción significativa en la presión arterial diastólica.<sup>34</sup> Otro demostró una reducción significativa en la presión arterial diastólica de 10 mmHg en 6 meses en comparación con el valor inicial ( $p < 0,05$ ), pero no logró mostrar una diferencia en la presión arterial sistólica.<sup>35</sup> Si bien no se demostró que fuera estadísticamente significativo, la mayoría de los estudios mostraron una tendencia hacia la reducción de la presión arterial en comparación con la línea de base.

De los 9 estudios en RTR, solo 3 estudios informaron cambios en los niveles de ácido úrico en suero.<sup>30, 31, 35</sup> En el único estudio clínico aleatorizado, Halden *et al.*<sup>30</sup> demostraron que el tratamiento con empagliflozina se asoció con una mediana de reducción significativa en el nivel de ácido úrico sérico de  $-53 \mu\text{mol/L}$  ( $p < 0,001$ ) a los 6 meses en comparación con el placebo. Schwaiger *et al.*<sup>31</sup> también informaron una reducción significativa en el ácido úrico sérico de  $-1,5 \text{ mg/dl}$  a las 4 semanas en



comparación con el valor inicial ( $p = 0,03$ ), aunque este efecto no fue estadísticamente significativo a los 12 meses ( $p = 0,08$ ). Se necesitarán estudios más amplios en RTR antes de que se puedan sacar conclusiones del efecto de los inhibidores de SGLT2 en los niveles de ácido úrico sérico.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La DM y el trasplante renal son dos condiciones con una relación estrecha y bidireccional. La DM es la principal causa de enfermedad renal en etapa terminal, por lo tanto, la prevalencia en los receptores de trasplante renal con DM como causa de su ERC sigue en aumento.<sup>36</sup>

Además de la DM preexistente, la aparición o desarrollo de diabetes de novo postrasplante incrementa la morbilidad y mortalidad de los receptores, es por eso que es relevante el diagnóstico apropiado y tratamiento de ésta enfermedad.<sup>37</sup> Debido a un metabolismo alterado de la glucosa como consecuencia de la inmunosupresión, el riesgo de infecciones y la reducción de la tasa de filtración glomerular, el tratamiento se vuelve complejo.<sup>3</sup> Para los pacientes con DM postrasplante, la inhibición SGLT2 es una opción terapéutica emergente.<sup>38</sup>

Por otro lado, para todos los pacientes postrasplante, con o sin DM, la iSGLT2 puede ser una opción interesante, en virtud de la multiplicidad de vías por las cuales pudieran ser de utilidad para retrasar la progresión del daño renal de carácter multifactorial que se presenta en esta población de RTR. El uso de estos fármacos en RTR ha sido poco estudiado y adicionalmente es conocido que los pacientes trasplantados se encuentran en un contexto de hiperfiltración crónica; este grupo de fármacos disminuyen este proceso fisiopatológico que a largo plazo produce un deterioro del injerto.<sup>39</sup>

## **JUSTIFICACIÓN**

En la actualidad, existe poca evidencia sobre la seguridad del uso de los iSGLT2 en RTR. Estos fármacos rara vez son utilizados en ésta población y no existe aprobación regulatoria para su uso en la misma, a pesar de conocerse los potenciales efectos benéficos que pudieran ofrecer, sin olvidar posibles riesgos descritos. Por lo anterior, es importante establecer la seguridad y eficacia de estos fármacos en este grupo de pacientes. Al contar con mayor evidencia, podremos utilizarlos en la práctica clínica y con ello permitir que los pacientes se beneficien de este tratamiento.

## **HIPÓTESIS**

Los inhibidores del SGLT2 son farmacos seguros y eficaces en receptores de trasplante renal con diabetes mellitus.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo principal:**

- Determinar la seguridad y la eficacia a corto plazo de los inhibidores de SGLT2 en pacientes diabéticos con trasplante renal.

### **Objetivos específicos:**

- Determinar la seguridad en términos de frecuencia de complicaciones asociadas al uso de los iSGLT2, en particular: infección de vías urinarias, infecciones micóticas urogenitales, desarrollo de cetoacidosis euglucémica, riesgo de amputación de miembros inferiores, eventos de lesión renal aguda.
- Determinar la eficacia en términos de control glucémico, reducción de ácido úrico, proteinuria, cambios en el peso y control de presión arterial.

## MÉTODO

### **a) Diseño del estudio:**

Se realizó un estudio retrospectivo de revisión de expedientes electrónicos y físicos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante 4 años desde junio de 2016 hasta enero de 2022. Se evaluó la eficacia de los iSGLT2 recopilando del expediente electrónico y físico los resultados de la glucosa sérica, hemoglobina glicosilada, función renal (TFGe estimada por fórmula CKDEPI), índice albúmina/ creatinina urinarias (alb/Cr) en mg/g, ácido úrico sérico, control de presión arterial y los cambios de peso, al inicio y en intervalos de 3 y 6 meses. Las evaluaciones de seguridad se basaron en informes de eventos adversos como infecciones del tracto urinario, infecciones genitales que incluyen: gangrena micótica y de Fournier, amputaciones, lesión renal aguda o disfunción del injerto y cetoacidosis euglicémica en intervalos de 3 y 6 meses.

### **b) Población del estudio:**

Se llevo acabo este estudio en pacientes receptores de trasplante renal con diabetes preexistente o diabetes postrasplante que comenzaron con inhibidores de SGLT2 en la etapa pos trasplante.

## **I. Criterios de inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con seguimiento trimestral en la consulta externa de nefrología del trasplante.
- Paciente con DM y trasplante renal
- Pacientes con albuminuria >30mg/dl

## **II. Criterios de exclusión:**

- Se excluyeron aquellos pacientes con menos de 3 meses de seguimiento con uso activo de inhibidores de SGLT2.
- Pacientes con procesos infecciosos recientes.

### **c) Tamaño de la muestra:**

Se incluyeron todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión en el período de tiempo establecido de estudio (ver criterios de inclusión).

### **d) Estrategia estadística:**

Los datos demográficos, clínicos y de laboratorio fueron recolectados y analizados mediante análisis descriptivo utilizando el sistema SPSS 20 (IBM, SPSS Statistics para Windows, Versión 20.0. Armonk, Nueva York, Estados Unidos). Los datos continuos se analizaron su distribución y aquellos con distribución normal se presentan como medias y desviación estándar (DE), mientras que aquellos con distribución anormal se utilizó mediana, mínimos y máximos. Se utilizó la prueba t – student pareada para comparar las medias, así como U de Mann-Whitney para medianas y para variables categóricas se comparará con prueba de chi cuadrada. Se considero significativo un valor de p inferior a 0,05.

### **e) Desarrollo del proyecto:**

El presente trabajo se realizó en el Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. El equipo necesario para la realización del trabajo incluyó: equipo de computo, sistema electrónico del expediente clínico del hospital, programa estadístico SPSS versión 25 para iOS y material de papelería.

### **IMPLICACIONES ÉTICAS**

Los datos de los pacientes fueron manejados de acuerdo con los estándares de buenas prácticas clínicas. Se garantizó anonimato en base de datos final y se mantuvo la confidencialidad de los datos. El comité de investigación y bioética del INCMNSZ aprobó el desarrollo del mismo.

### **PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO**

Esta tesis se escribió con apoyo de una de las becas de la fundación Carlos Slim.

### **RESULTADOS**

Se incluyeron un total de 26 pacientes trasplantados renales, 25 pacientes (96%) tenían diabetes mellitus pretrasplante de larga evolución, de los cuales 2 pacientes tenían DM tipo 1, 1 paciente (4%) tenía DM postrasplante. La mayoría eran hombres (84%), con una edad media de 55.5 años. Otras condiciones comórbidas presentes en nuestra cohorte fueron: hipertensión (19 [73%]), cardiopatía isquémica (6 [23 %]), hipotiroidismo (2 [7.6 %]) y antecedente de trasplante hepático (2 [7.6 %]).

La media en años desde el trasplante renal hasta al inicio de iSGLT2 fue de 4.3 años, el 58% habían recibido un trasplante de donantes vivos y el 42% de donador

cadaverico, con función estable del aloinjerto definida para este fin como TFGe > 60 ml/min/m<sup>2</sup>).

Todos estos pacientes incluidos se mantuvieron con un régimen de triple terapia inmunosupresora utilizando una combinación de tacrolimus, prednisona y micofenolato de mofetilo. El 19% de los pacientes tenían historia de infecciones de vías urinarias previo al inicio del tratamiento de iSGLT2. En la tabla 1 se muestran los datos demográficos de los pacientes y sus características basales.

**Tabla 1. Características basales de los pacientes diabéticos con trasplante renal**

Características basales	Pacientes con trasplante renal (N=26)
Edad media (años)	55.5
Sexo masculino	22 (84%)
Tipo de trasplante renal: TRDC	42%
Duración media del trasplante al inicio de iSGLT2 (años)	4.3
Diabetes mellitus pretrasplante (n) y duración media (años)	25 (96%), 20.9 años
Diabetes postrasplante (NODAT)	1(4%)
Hipertensión arterial	19 (73%)
Cardiopatía isquémica	6 (23%)
Antecedente de infección del tracto urinario	5 (19%)

**Abreviaturas:** TFG: tasa de filtración glomerular; NODAT: diabetes de novo postrasplante ; TRDC, trasplante renal de donador cadavérico.

La HbA1c inicial (media  $\pm$  DE) fue de 8.48 %  $\pm$  1,53 % y los medicamentos hipoglucemiantes utilizados incluyeron metformina (46,15%), linagliptina (11%) e insulina (76%).

Se prescribieron inhibidores de SGLT2: empagliflozina (10 pacientes), dapagliflozina (16 pacientes) para un mejor control glucémico y mejoría de la albuminuria. Hubo una reducción significativa en la HbA1c durante el período de estudio, partiendo de un basal promedio de 8.48%, la siguiente HbA1c después de 3 meses fue de 7.87  $\pm$  1.24 y a los 6 meses de 7.83  $\pm$  1.1. Sin embargo, es importante aclarar que estas reducciones no pueden únicamente ser atribuidas al iSGLT2 dada la naturaleza descriptiva de esta observación y la ausencia de información sobre modificaciones de otros hipoglucemiantes, eventos condicionantes de posible descontrol e importantemente, falta de grupo control. ( [Tabla 2](#) ). Ninguno de los 26 pacientes experimentó episodios de cetoacidosis euglucémica durante el período de estudio. De igual forma, hubo una mejoría en la proteinuria a los 3 y 6 meses ([Tabla2](#)).

**Tabla 2. Comparación entre las mediciones iniciales (HbA1c, TFG, presión arterial, peso, ácido úrico y albuminuria) y a los 3 y 6 meses con tratamiento.**

	Valor basal	Después de 3 meses	Valor de p	Después de 6 meses	Valor de p
HbA1c (%)	8.5 $\pm$ 1.5	7.9 $\pm$ 1.2	0.004	7.8 $\pm$ 1.1	0.0001
TFG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	68.9 $\pm$ 26.1	68.5 $\pm$ 27.4	0.5257	68.5 $\pm$ 27.2	0.4090
Presión arterial sistólica (mmHg)	124.6 $\pm$ 13.22	118.5 $\pm$ 15.1	0.0690	121.3 $\pm$ 11.5	0.2597
Peso (kg)	74.91 $\pm$ 12.24	73.68 $\pm$ 11.96	0.0129	73.9 $\pm$ 11.8	0.0429
Acido Úrico (mg/dl)	5.78 $\pm$ 1.61	5.65 $\pm$ 1.41	0.1450	5.7 $\pm$ 1.6	0.2475
Albuminuria (mg/gr)	459.8 $\pm$ 704.4	382.4 $\pm$ 578.2	0.0255	233.3 $\pm$ 320.7	0.0152

\* El valor de *p* es significativo en < 0.05.

**Abreviaturas:** TFG: filtrado de filtrado glomerular; HbA1c, hemoglobina glicosilada

No se observaron cambios significativos en la TFGe después de comenzar con los inhibidores de SGLT2. La media de TFGe al inicio del estudio fue de 68.96 ml/min/1,72 m<sup>2</sup>. Después de 3 meses de la introducción del iSGLT2, ésta fue de (68.4 ml/min/1,72 m<sup>2</sup>) y después de 6 meses (68.4 ml/min/1,72 m<sup>2</sup>). No se observaron eventos clínicos de lesión renal aguda durante el período de estudio y los inhibidores de SGLT2 fueron bien tolerados ( [Tabla 2](#) ).

Se observó reducción una reducción estadísticamente significativa en los pacientes con un peso medio de (73.68± 11,96 kg y 73.89 ± 11,89 kg) a los 3 y 6 meses, respectivamente.

Se estudiaron los efectos de los inhibidores de SGLT2 sobre la presión arterial y el ácido urico. Ninguna de estas variables mostró un cambio significativo del momento basal y a los 3 y 6 meses..

Se presentó un evento de infección del tracto urinario (IVU) únicamente en dos pacientes (7%), ambos tenían historia previa de IVU recurrente. No se informaron eventos de cetoacidosis euglicémica, infecciones genitales, amputación de miembros inferiores y lesión renal aguda.



## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio descriptivo y retrospectivo sugieren que los iSGLT2 son seguros en los pacientes RTR portadores de DM. La seguridad en nuestro estudio fue medida por la incidencia de complicaciones infecciosas y no infecciosas. Por otra parte, el diseño del estudio no permite definir eficacia en virtud de ausencia de grupo control y descripción de otras posibles variables confusoras, sin embargo podemos especular que si hay un efecto benéfico en control glucémico, posiblemente en reducción de albuminuria y peso.

Dentro de las complicaciones no infecciosas inicialmente descritas en pacientes no trasplantados y que reciben iSGLT2 se encuentran la presencia de cetoacidosis euglucémica, lesión renal aguda y la amputación de miembros inferiores<sup>30,40</sup>. En el presente estudio no se presentaron éstas y nuestros resultados concuerdan con los datos mas recientes que no refieren estas complicaciones en pacientes con función renal variablemente disminuida.<sup>25-27</sup> En la revisión de la literatura, se han publicado 9 estudios (3 series de casos, 3 retrospectivos, 2 prospectivos y 1 ensayo clínico aleatorizado) que describían el uso de iSGLT2 en pacientes con trasplante renal sin reportar estas complicaciones (Tabla 3).<sup>31,40</sup>

La glucosuria inducida por la iSGLT2 puede proporcionar un sustrato para el crecimiento de bacterias y hongos, con ello se aumenta el riesgo de infecciones urogenitales.<sup>40</sup> En nuestro estudio únicamente 2 pacientes desarrollaron IVU, sin embargo ambos pacientes tenían historia de IVU recurrente previo al trasplante. El único estudio aleatorizado reportado en la literatura que incluyó pacientes con TR, incluyó a 49 pacientes con DM de nueva aparición después del trasplante. Fueron aleatorizados para recibir empagliflozina o placebo y no describen aumento del número de infecciones de la vía urinaria en el grupo de empagliflozina con respecto al placebo<sup>30</sup>. Nuestros hallazgos sugieren que el uso de medicamentos iSGLT2 en pacientes con trasplante renal es seguro ya que aparentemente no aumentan las tasas de incidencia de IVU, en nuestra cohorte los episodios de IVU fueron menores con respecto a lo habitualmente informado en la literatura en poblaciones similares, sin embargo, reiteramos que lo descrito es observacional y no controlado. En la

literatura, únicamente se ha informado un caso de infección micótica genital grave en el estudio de Song et al. <sup>33</sup>.

**Tabla 3 Resumen de estudios con trasplante renal y uso de iSGLT2**

Autor	Diseño	iSGLT2 (n)	Controles (n)	Infección de vía urinaria	Infección genita micótica	Otros eventos adversos (LRA, amputación, cetoacidosis, gangrena de Fournier)
Halden et al. (30)	ECA	24	25	3 (control), 3 (iSGLT2)	0	NR
Schwaiger et al. (31)	EP	14	24	9 (control), 5 (iSGLT2)	1	NR
Mahling et al. (35)	SC	10	ND	2	NR	1 (úlceras)
Rajasekeran et al. (46)	SC	10	ND	NR	NR	1 (celulitis)
Attallah et al. (47)	SC	8	ND	3	NR	NR
Shah et al. (34)	EP	24	ND	NR	NR	NR
AlKindi et al. (41)	ER	8	ND	1	NR	NR
Kong et al. (42)	ER	42	ND	3	NR	NR
Song et al. (33)	ER	50	ND	7	1	NR

**Abreviaturas:** iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, ECA: estudio clínico aleatorizado, EP: estudio prospectivo, SC: serie de casos, ER: estudio retrospectivo, ND: no disponible, NR: no reportado.

En nuestra cohorte, describimos reducción significativa de la HbA1c (del 8.4% al 7.8% a los 6 meses) con el uso de inhibidores de SGLT2, teniendo una reducción de la hemoglobina glicosilada de 0.6% (Tabla 2); varios estudios reportados en la literatura han encontrado cambios similares en la HbA1c. <sup>41,42</sup> Es sin embargo importante aclarar que esta descripción no toma en cuenta una infinidad de posibles variables que pudieron haber modificado el control glucémico en estos pacientes, incluyendo uso de otros hipoglucemiantes, eventos concomitantes de carácter infeccioso y cambios dietarios entre otros.

Debido a su efecto diurético, los iSGLT2 puedan afectar agudamente el estado del volumen, condicionando pérdida de peso y reducción de la presión arterial. En nuestra pequeña cohorte de pacientes evaluados retrospectivamente, se presentaron reducciones no significativas de la presión arterial, lo cual no permite un análisis apropiado de este efecto en poblaciones controladas. Sin embargo, observaciones similares se han descrito en un estudio clínico aleatorizado y un estudio prospectivo en donde los pacientes fueron tratados con empagliflozina, utilizándose espectroscopia de bioimpedancia para mostrar una pérdida transitoria de agua corporal total, sin disminuciones significativas de la PA. Ambos estudios informaron una pérdida de peso estadísticamente significativa en pacientes que tomaban empagliflozina, promedios de 1,6 kg ( $P = 0,02$ ) y 2,5 kg ( $P = 0,01$ ) desde el inicio.<sup>30,31</sup> Es bien conocido que los pacientes RTR son susceptibles a aumentar de peso después del trasplante. Existe evidencia de que la obesidad postrasplante está asociada con mayores riesgos de hipertensión, dislipidemia, DM y eventos cardiovasculares, estos reportes cobran relevancia ya que estas comorbilidades están asociadas como factores de riesgo para el deterioro de la función renal (disminución de la tasa de filtrado glomerular), y con esto poner en riesgo la supervivencia del injerto renal.<sup>43, 44</sup> Un estudio realizado en Alemania informó una serie con más de 400 pacientes, durante su seguimiento tuvieron una media de aumento de peso de 2.7Kg en 6 meses, con un aumento en la prevalencia de obesidad de hasta 34% con un seguimiento en promedio de 48.5 meses.<sup>45</sup> En nuestro grupo de 26 pacientes seguidos a 6 meses, la reducción del peso fue modesta, siendo de 1kg, y no se controló para otras variables que pudiesen influir en este hallazgo.

En cuanto al cociente albúmina/creatinina en orina, en una revisión sistemática de Checharat et al., donde se evaluaron 3 estudios, no hubo diferencias significativas entre los niveles al inicio y a los 6 meses (diferencias medias ponderadas = -211 mg/g [IC 95 %: -655, 232];  $p = 0,35$ ,  $I^2 = 93,2\%$ ).<sup>32</sup> A diferencia de estos estudios, en nuestra cohorte encontramos una reducción significativa de la proteinuria a los 3 y 6 meses de inicio de iSGLT2 (tabla 2).

En el único estudio clínico controlado <sup>30</sup> con empagliflozina resultó en una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico, sin embargo en nuestro estudio no observamos este efecto benéfico (tabla 2).

La limitación más importante del estudio es que se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo lo cual limitará establecer relación causa-efecto, otra limitación es que no tenemos ni tiempo ni consistencia de uso de iSGLT2.

## **CONCLUSIÓN**

Los inhibidores del SGLT2 mejoran el control glucémico, con una reducción concomitante del peso corporal y la albuminuria en pacientes diabéticos con trasplante renal. El tratamiento fue bien tolerado, sin evidencia de efectos adversos. Por lo tanto, los iSGLT2 representan una nueva opción de tratamiento para los receptores de trasplante renal con DM, pero se necesitan estudios controlados que puedan corroborar estos hallazgos y que exploren su potencial efecto benéfico a largo plazo en: presencia y magnitud de proteinuria así como en cuanto a posible utilidad para protección cardio-renal.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, et al. US renal data system 2020 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2021; 77: A7–A8.
- 2) Wyld M, Morton RL, Hayen A, et al. A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments. *Plos Med* 2012; 9: e1001307.
- 3) Jenssen T, Hartmann A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. *Nat Rev Endocrinol* 2019; 15: 172–188.
- 4) Sharif A, Hecking M, de Vries AP, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant* 2014; 14: 1992–2000.
- 5) Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17: 761–772.
- 6) Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323–334.
- 7) Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 691–704.
- 8) Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 inhibitors on kidney and cardiovascular function. *Annu Rev Physiol* 2021; 83: 503–528.
- 9) Heerspink HJL, Cherney DZI. Clinical implications of an acute dip in eGFR after SGLT2 inhibitor initiation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021; 16: 1278–1280.
- 10) Halimi JM. Low-grade proteinuria and microalbuminuria in renal transplantation. *Transplantation* 2013; 96: 121–130.
- 11) Hoogeveen EK, Aalten J, Rothman KJ, et al. Effect of obesity on the outcome of kidney transplantation: a 20-year follow-up. *Transplantation* 2011; 91: 869–874.
- 12) Majewski C, Bakris GL. Blood pressure reduction: an added benefit of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 429–430.
- 13) Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Renal handling of ketones in response to sodium–glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40: 771–776.

- 14) Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, et al. Empagliflozin in heart failure. *Circulation* 2020; 142: 1028–1039.
- 15) Oliva RV, Bakris GL. Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8: 330–339.
- 16) Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int* 1998; 53: 217–222.
- 17) Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, et al. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA* 2005; 294: 2726–2733.
- 18) Goldman JD, Julian K. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients: guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant* 2019; 33: e13507.
- 19) Ariza-Heredia EJ, Beam EN, Lesnick TG, et al. Urinary tract infections in kidney transplant recipients: role of gender, urologic abnormalities, and antimicrobial prophylaxis. *Ann Transplant* 2013; 18: 195–204.
- 20) Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18: 783–794.
- 21) Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061–1069.
- 22) Palmer BF, Clegg DJ. Euglycemic ketoacidosis as a complication of SGLT2 inhibitor therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021; 16: 1284–1291.
- 23) Nadkarni GN, Ferrandino R, Chang A, et al. Acute kidney injury in patients on SGLT2 inhibitors: a propensity-matched analysis. *Diabetes Care* 2017; 40: 1479–1485.
- 24) Chang HY, Singh S, Mansour O, et al. Association between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and lower extremity amputation among patients with type 2 diabetes. *JAMA Intern Med* 2018; 178: 1190–1198.
- 25) Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295–2306
- 26) Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436–1446.
- 27) Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117–127.

- 28) Abbott KC, Bernet VJ, Agodoa LY, et al. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome after renal transplantation in the United States. *BMC Endocr Disord* 2003; 3: 1.
- 29) Škrtic M, Cherney DZ. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and the potential for renal protection in diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24:96-103.
- 30) Halden TAS, Kvitne KE, Midtvedt K, et al. Efficacy and safety of empagliflozin in renal transplant recipients with posttransplant diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2019; 42: 1067–1074.
- 31) Schwaiger E, Burghart L, Signorini L, et al. Empagliflozin in posttransplantation diabetes mellitus: a prospective, interventional pilot study on glucose metabolism, fluid volume, and patient safety. *Am J Transplant* 2019; 19: 907–919.
- 32) Chewcharat A, Prasitlunkum N, Thongprayoon C, et al. Efficacy and safety of SGLT-2 inhibitors for treatment of diabetes mellitus among kidney transplant patients: a systematic review and meta-analysis. *Med Sci (Basel)* 2020; 8: 47.
- 33) Song CC, Brown A, Winstead R, et al. Early initiation of sodium-glucose linked transporter inhibitors (SGLT-2i) and associated metabolic and electrolyte outcomes in diabetic kidney transplant recipients. *Endocrinol Diabetes Metab* 2021; 4: e00185.
- 34) Shah M, Virani Z, Rajput P, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in kidney transplant patients. *Indian J Nephrol* 2019; 29: 278–281.
- 35) Mahling M, Schork A, Nadalin S, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibition in kidney transplant recipients with diabetes mellitus. *Kidney Blood Press Res* 2019; 44: 984–992.
- 36) Z. Kaposztas, E. Gyurus, B.D. Kahan. New-onset diabetes after renal transplantation: diagnosis, incidence, risk factors, impact on outcomes, and novel implications *Transplant Proc*, 43 (2011), pp. 1375-1394
- 37) Cooper L, Oz N, Fishman G, Shohat T, Rahamimov R, Mor E, et al. New onset diabetes after kidney transplantation is associated with increased mortality-A retrospective cohort study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017 Nov;33(8):e2920.
- 38) Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res.* 2015 Mar;12(2):78–89.

- 39) Skrtić M, Yang GK, Perkins BA, Soleymanlou N, Lytvyn Y, von Eynatten M, et al. Characterisation of glomerular haemodynamic responses to SGLT2 inhibition in patients with type 1 diabetes and renal hyperfiltration. *Diabetologia*. 2014 Dec;57(12):2599–602.
- 40) Patel N, Hindi J, Farouk SS. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Kidney Transplantation: What Are We Waiting For? *Kidney360*. 2021 Apr 22;2(7):1174-1178. doi: 10.34067/KID.0000732021. PMID: 35368347; PMCID: PMC8786095.
- 41) AlKindi F, Al-Omary HL, Hussain Q, Al Hakim M, Chaaban A, Boobes Y: Outcomes of SGLT2 inhibitors use in diabetic renal transplant patients. *Transplant Proc* 52: 175–178, 2020. 10.1016/j.transproceed.2019.11.007
- 42) kong j, Joon J, Chul Y, Eun W, Hyuk K, Hyun SS: Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor for the treatment of diabetes in kidney transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 4[Suppl 1]: gfz103.SP770, 2019. 10.1093/ndt/gfz103.SP770
- 43) Ahmadi SF, Zahmatkesh G, Streja E, Molnar MZ, Rhee CM, Kovesdy CP, et al. Body mass index and mortality in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol* (2014) 40:315–24.
- 44) Hill CJ, Courtney AE, Cardwell CR, Maxwell AP, Lucarelli G, Veroux M, et al. Recipient obesity and outcomes after kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* (2015) 30:1403–11. doi: 10.1093/ndt/gfv214
- 45) Nöhre M, Schieffer E, Hanke A, Pape L, Schiffer L, Schiffer M and de Zwaan M (2020) Obesity After Kidney Transplantation—Results of a KTx360°Substudy. *Front. Psychiatry* 11:399. doi: 10.3389/fpsy.2020.00399
- 46) Rajasekeran H, Kim SJ, Cardella CJ, Schiff J, Cattral M, Cherney DZI, Singh SKS: Use of canagliflozin in kidney transplant recipients for the treatment of type 2 diabetes: A case series. *Diabetes Care* 40: e75–e76, 2017. 10.2337/dc17-0237
- 47) Attallah N, Yassine L: Use of empagliflozin in recipients of kidney transplant: A report of 8 cases. *Transplant Proc* 51: 3275–3280, 2019. 10.1016/j.transproceed.2019.05.023