



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**INHIBIDORES DEL SGLT2 Y ENFERMEDAD RENAL  
CRÓNICA. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: PAOLA ISABEL CRIOLLO SINCHI**

**DIRECTOR: DR. VICTOR ANIBAL IDROVO VÁSQUEZ**

**AZOGUES-ECUADOR**

**2023**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**INHIBIDORES DEL SGLT2 Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.**

**REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: PAOLA ISABEL CRIOLLO SINCHI**

**DIRECTOR: DR. VICTOR ANIBAL IDROVO VÁSQUEZ**

**AZOGUES-ECUADOR**

**2023**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

**Declaratoria de Autoría y Responsabilidad**

**Paola Isabel Criollo Sinchi** portadora de la cédula de ciudadanía N° **0107085243**. Declaro ser la autora de la obra: **"Inhibidores del SGLT2 y enfermedad renal crónica. Revisión sistemática"**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

**Azogues, 27 de septiembre de 2023**

F: .....

**Paola Isabel Criollo Sinchi**

**C.I. 0107085243**

## CERTIFICACIÓN DEL TUTOR / DIRECTOR

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado **"INHIBIDORES DEL SGLT2 Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA"**, realizado por la estudiante **Paola Isabel Criollo Sinchi** con documento de identidad: **0107085243**, previo a la obtención del título de médico/a, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica; por lo que se encuentra apto para su presentación y defensa ante el respectivo tribunal.

Particular que pongo a su conocimiento para los fines legales y pertinentes.

Azogues, 25 de Septiembre de 2023.

Atentamente,



Dr. Víctor Aníbal Idrovo Vásquez.  
**TUTOR/DIRECTOR**  
**0102513314**

[www.ucacue.edu.ec](http://www.ucacue.edu.ec)

## Inhibidores del sglT2 y enfermedad renal crónica

Paola Isabel Criollo Sinchi, Víctor Aníbal Idrovo Vásquez

Universidad Católica de Cuenca, [picriollos43@est.ucacue.edu.ec](mailto:picriollos43@est.ucacue.edu.ec)

### RESUMEN

**Antecedentes:** La enfermedad renal crónica es una patología multifactorial causante de un deterioro irreversible de la funcionalidad del riñón por ende no se puede tratar a pacientes con comorbilidades con facilidad, por lo que los inhibidores SGLT2 se han visto favorecidos para administrar sin evidencia de daño renal. **Objetivo:** Determinar el beneficio de la utilización de los inhibidores SGLT2 en el manejo terapéutico de la enfermedad renal crónica. **Materiales y métodos:** Se realiza una revisión sistemática para la presenta investigación de documentos de diferentes sociedades científicas dedicadas al estudio de la Enfermedad renal crónica y el manejo de los inhibidores SGLT2, además estará dirigido a investigar artículos de diferentes instituciones de salud sobre el beneficio o el riesgo de la utilización de los inhibidores SGLT2, la organización de la información se llevará a cabo mediante la declaración PRISMA 2020 en cual cuenta con 4 fases de selección. **Resultados:** Mediante la recolección de 12 artículos científicos realizados en 125 países con pacientes entre 50 a 75 años se evidencia que los inhibidores SGLT2 son un pilar fundamental en el tratamiento de pacientes con enfermedad renal crónica, presentando en todos sus análisis un IC 95% y valores de probabilidad inferiores a  $P=0.01$  **Conclusiones:** los inhibidores SGLT2 presentan gran evidencia para la utilización no solo como antidiabético ya que dentro de los diferentes artículos recolectados se evidencia que presentan una seguridad de uso en pacientes con diferentes nefropatías y en edades avanzadas.

*Palabras clave:* enfermedad, daño renal, inhibidores SGLT2

## *SGLT2 Inhibitors and Chronic Kidney Disease*

### ABSTRACT

**Background:** Chronic kidney disease is a multifactorial pathology causing irreversible deterioration of kidney functionality; making it challenging to treat patients with comorbidities; therefore Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors have gained favor for administration without evidence of renal damage. **Objective:** To determine the benefit of SGLT2 inhibitors in chronic kidney disease treatment. **Materials and methods:** A systematic review of documents from different scientific societies earmarked to studying chronic kidney disease and managing SGLT2 inhibitors will be conducted. In addition, it will be directed to investigate articles from different health institutions on the benefits or risks of SGLT2 inhibitors usage. The information will be organized through the PRISMA 2020 statement, which has 4 phases of selection. **Results:** The collection of 12 scientific articles in 125 countries with patients aged 50 – 75 shows that SGLT2 inhibitors are a fundamental pillar in treating patients with chronic kidney disease, presenting a 95% CI and probability values lower than  $P=0.01$  in all their analyses. **Conclusions:** SGLT2 inhibitors provide substantial evidence for use not only as antidiabetic agents, as evidenced in the collected articles, but also for their safety in patients with diverse nephropathies and advanced age groups.

*Keywords:* disease, renal damage, SGLT2 inhibitors

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN .....	V
ABSTRACT .....	VI
1. INTRODUCCIÓN .....	8
2. OBJETIVOS.....	10
2.1 Objetivo General.....	10
2.2 Objetivos Específicos.....	10
3. MÉTODO Y MARCO METODOLÓGICO .....	11
3.1. Diseño de estudio.....	11
3.2. Estrategias de búsqueda .....	11
3.3. Criterios de Selección .....	11
3.3.1. Criterios de Inclusión: .....	11
3.3.2. Criterios de Exclusión: .....	12
3.4. Organización de la información.....	12
4. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN.....	13
4.1. INHIBIDORES SGLT2 Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA .....	13
4.2. ESTADIOS DE GRAVEDAD .....	13
4.3. EPIDEMIOLOGÍA .....	14
4.4. FISIOPATOLOGÍA.....	14
4.5. FACTORES DE RIESGO .....	15
4.6. CLÍNICA .....	15
4.7. DIAGNÓSTICO .....	16
4.8. TRATAMIENTO.....	18
4.9. INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO GLUCOSA TIPO 2 (SGLT2).....	20
5. RESULTADOS.....	23
6. DISCUSIÓN.....	35
7. CONCLUSIONES .....	39
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	41
9. ANEXOS.....	45

## 1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica se encuentra definida como una entidad multifactorial, en la cual predispone a un deterioro estructural o funcional irreversible del riñón, el cual se mantiene por un periodo de 3 meses. (1,2)

De acuerdo a una investigación realizada en el año 2020 se estima que la enfermedad renal crónica es una patología de rápido avance ya que de acuerdo al estudio publicado en la revista MULTIMED se estima que alrededor del 9 % de la población mundial padece dicha enfermedad, (2,3) datos que son apoyados por la investigación realizada en el estudio EPIRCE en el año 2018, ya que su prevalencia era del 7,2% a nivel mundial lo que nos indica un avance crucial de dicha enfermedad, (2,4) además si se presenta comorbilidades tales como hipertensión arterial y la diabetes mellitus como factores de riesgo de desarrollar nefropatías que la prevalencia llegue hasta el 40%, actualmente la enfermedad renal crónica es responsable de al menos 2 millones de muertes al año, por esto en la actualidad se presenta como un desafío para la atención primaria de salud. (3,4)

De acuerdo a las guías de Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) del 2022 menciona que la enfermedad renal crónica presenta diferentes estadios, Gráfico 1, basados en el filtrado glomerular y en la albuminuria por lo que estos estadios además nos permiten tener un pronóstico acerca de la enfermedad renal crónica. (2,5)

Las manifestaciones clínicas aparecen cuando la enfermedad tenga la pérdida funcional de aproximadamente un 70%, (1,3) además se debe agregar que los signos y síntomas no son muy específicos por lo que su diagnóstico es infraestimado por lo que esta enfermedad se considera un problema importante de la salud pública sobre todo en pacientes que se acompañan de comorbilidades. (6,7)

Se consideran dentro de las principales causas para desarrollar una enfermedad renal crónica a enfermedades que tienen una alta prevalencia a nivel mundial como son la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la enfermedad vascular y el envejecimiento. (2,7)

De acuerdo al estudio EPIRCE la enfermedad renal crónica afecta a más del 20% de las personas mayores de 60 años, lo que produce un incremento de la morbimortalidad en

pacientes con comorbilidades, especialmente por problemas cardiovasculares, relacionado directamente con el deterioro renal. (7)

La diabetes mellitus tipo 2 es la principal causa de insuficiencia renal en todo el mundo principalmente en pacientes mayores a 60 años, pero hay pocos tratamientos efectivos a largo plazo disponibles. (1)

Los inhibidores SGLT2 fueron desarrollados como tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 ya que reducen la glucosa en sangre sin la necesidad de producción de insulina, la evidencia del primer ensayo EMPA-REG OUTCOME realizado con la EMPAGLIFLOZINA (8,9) demostró a parte de su beneficio en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 que también presentaba una ayuda a nivel cardiaco y renal, aumentan la natriuresis, causan la contracción del volumen intravascular y alteran la hemodinámica intrarrenal. (9,10)

En ensayos cardiovasculares realizados a pacientes con nefropatía diabética mediante la utilización de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), (11–13) se ha demostrado que pueden mejorar la respuesta renal debido a que actúan a nivel del tubo contorneado proximal en el segmento S1 evitando la reabsorción de la glucosa y con esto previniendo la glucotoxicidad, actualmente se encuentran aceptados en ciertos países para tratamiento de nefropatía diabética. (9,14)

Los inhibidores SGLT2 son la más reciente clase terapéutica para el tratamiento de la diabetes. Algunos de ellos aún están bajo investigación y algunos ya han sido aprobados por la FDA para su uso clínico. Dentro de esta familia farmacológica se encuentra: la DAPAGLIFLOZINA, CANAGLIFLOZINA, EMPAGLIFLOZINA y ERTUGLIFLOZINA, el resto se encuentran aún en estudio clínico ipragliflozina, tofogliflozina, luseogliflozina y sotagliflozina. (14)

En el ensayo CREDENCE publicado en la revista New England Journal of Medicine (NEJM) en el cual se administró 100 mg de CANAGLIFLOZINA o placebo y bloqueadores del sistema renina-angiotensina a 4401 pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica albuminúrica teniendo en cuenta que la tasa de filtrado glomerular (TFG) fue de 30 a <90 ml por minuto por 1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal y también se tomó en cuenta la albuminuria (relación de albúmina [mg] a creatinina [g], >300 a 5000) a estos paciente se les dio un seguimiento de 2,62 años en el cual se obtuvo

dos resultados: el primario presentó un 30% de menor riesgo relativo del compuesto de enfermedad renal en etapa terminal, duplicación del nivel de creatinina sérica o muerte renal y los resultados secundarios presentaron un 34% menor de riesgo en el grupo de CANAGLIFLOZINA que los que recibieron un placebo. (15)

En conclusión, estos resultados indican que la CANAGLIFLOZINA puede ser una opción de tratamiento eficaz para la protección renal en pacientes con diabetes tipo 2 con enfermedad renal crónica, lo cual sugiere que es probable que el mecanismo de beneficio sea independiente de los niveles de glucosa y posiblemente se deba a una reducción en la presión intraglomerular, actualmente se están estudiando otros posibles mecanismos. (11,16)

Por tal motivo la presente revisión sistémica nos brindará una comprensión más detallada en cuanto al manejo terapéutico en base a los inhibidores SGLT2, basándose en estudios de niveles de evidencia elevadas, literatura científica actualizada, en la que se pretende responder la siguiente pregunta de investigación.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo General.**

Determinar el beneficio de la utilización de los inhibidores SGLT2 en el manejo terapéutico de la enfermedad renal crónica.

### **2.2 Objetivos Específicos.**

- Resumir información sobre el manejo terapéutico farmacológico de la Enfermedad renal crónica.
- Proporcionar información amplia sobre los inhibidores SGLT2.
- Mostrar la evidencia disponible sobre el manejo actual de la Enfermedad renal crónica en relación a la utilización de los inhibidores SGLT2.

## **3. MÉTODO Y MARCO METODOLÓGICO**

### **3.1. Diseño de estudio**

Se realizó una investigación sistemática de tipo narrativo basado en la búsqueda de artículos científicos de bases de datos que mencionen la enfermedad renal crónica y que detallen su manejo terapéutico, Para su realización me he basado en las directrices PRISMA 2020, además para la localización de los documentos bibliográficos se utilizarán varias fuentes de investigación correspondientes a los últimos cinco años, así como las palabras clave asignadas “enfermedad renal, inhibidores SGLT2, diabetes mellitus”.

### **3.2. Estrategias de búsqueda**

Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando como base los términos de búsqueda propuestos como son: “enfermedad renal, inhibidores SGLT2, diabetes mellitus”, en inglés “kidney disease, SGLT2 inhibitors, diabetes mellitus”, en la revisión se incluirá bibliografía que tenga como fuente de información idiomas de “inglés y español”, se incluirán, protocolos, ensayos clínicos controlados, artículos científicos de bases de datos conocidas como PubMed, Lancet, Science Direct, Elsevier, Medigraphic, trabajo de pre y posgrado, investigaciones, meta análisis, estudios de cohorte y revisiones bibliográficas, además se incluirá referencias bibliográficas de los artículos encontrados con el fin de rescatar otros estudios potencialmente importantes para la revisión.

La búsqueda de información la realice en la base de datos de PubMed utilizando los operadores booleanos AND, OR, NOT mediante la siguiente combinación: (((kidney disease) AND (SGLT2 inhibitors))) NOT (acute kidney disease) y “Mellitus diabetes and Sodium-glucose cotransporter protein 2 (SGLT-2) inhibitors” colocando un rango de años de publicación (2019-2023) con lo que se obtuvo 101 resultados en PubMed y 27 resultados en SCIELO previo a realizar la selección de artículos se menciona los criterios de selección.

### **3.3. Criterios de Selección**

#### **3.3.1. Criterios de Inclusión:**

- Todo tipo de revisiones sistemáticas y artículos científicos relacionados con enfermedad renal crónica y que tengan como manejo terapéutico la utilización de los inhibidores SGLT2, ya sea información en idioma inglés o español.

- Trabajo de pre y posgrado, investigaciones, protocolos que tengan como fundamento teórico la enfermedad renal crónica.
- Información de artículos científicos correspondiente a los últimos 5 años, que sean obtenidos mediante fuentes de información confiable y actualizada.

### **3.3.2. Criterios de Exclusión:**

- Artículos con metodología poco clara o no especificada, artículos en revistas no indexadas, trabajos en repositorios y revisiones sistemáticas y artículos científicos sobre la enfermedad renal crónica que no se encuentren en idioma inglés o español.
- Trabajo de pre y posgrado, investigaciones, protocolos que no tengan como fundamento teórico la enfermedad renal crónica ni la utilización de los inhibidores de SGLT2 como pilar terapéutico.
- Información de artículos científicos que no correspondan a los últimos 5 años y que su fuente de información no sea fiable.

### **3.4. Organización de la información**

Según los criterios de selección mencionados y con la finalidad de obtener información de calidad se pretende incluir en la revisión bibliográfica los datos más relevantes de aquellos artículos científicos que se consideren aportan de mejor manera la investigación planteada, y que se ajustan a los objetivos planteados en la revisión bibliográfica, con ello se pretende discernir de información poco fiable que no apoya la investigación realizada, para ello me basaré en las fases de la declaración PRISMA 2020.

Según estos criterios y con solo la lectura de los títulos se consideraron 12 artículos , tras eliminar aquellos que no corresponden, y eliminar 23 duplicados , se procedió a realizar la lectura del resumen de los artículos con lo que se eliminó 18 artículos por no contar con resultados que apoyen la investigación (n= 18), finalmente 12 artículos cumplieron con los criterios de inclusión que se utilizaron para llevar a cabo la revisión sistemática, posteriormente a analizar la información obtenida se los ordenará en base a los objetivos específicos, tomando en cuenta el tipo de documento, el año, fuente, hallazgo, año de publicación y los respectivos autores. Dicho mecanismo de selección de información me permitirá analizar la concordancia de los estudios incluidos y facilitará la reproducibilidad de la búsqueda.

## 4. ANALISIS DE LA INFORMACIÓN

### 4.1. INHIBIDORES SGLT2 Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La enfermedad renal crónica en pacientes adultos es considerado como un problema que involucra a toda la población del mundo que a causa de diferentes patologías ha llegado a ser un problema importante para la salud pública, (2,7) además, es considerada multifactorial, dentro de estos tenemos los ejemplos más comunes como diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión arterial, para llegar a considerar una enfermedad renal crónica se debe tener un deterioro funcional o estructural del riñón de 3 meses de evolución, (2) en base al filtrado glomerular las guías definen a la insuficiencia renal crónica con valores inferiores del filtrado glomerular de  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  sin que puedan llegar a presentar ningún otro signo de enfermedad además de la presencia del cociente creatinina albuminuria con valores mayores  $30 \text{ mg/g}$  y se toma en cuenta una alteración histológica en la biopsia renal. (2,3)

### 4.2. ESTADIOS DE GRAVEDAD

Para poder clasificar a la enfermedad renal crónica las guías KDIGO se basaron en la función del riñón, la cual fue valorada por la tasa de filtrado glomerular considerado como el mejor método para poder medir la funcionalidad tanto en personas sanas y con alguna enfermedad, se debe destacar que es considerado como un buen método para medir la función, ya que la tasa del filtrado glomerular se puede ver alterado por la edad, tamaño corporal y sexo. (2,3)

Basándose en la tasa de filtrado glomerular se clasifica a la enfermedad renal crónica en 5 estadios (**gráfico 1**) y a su vez también se suma a esta clasificación a la albúmina ya que la proteinuria es un valor pronóstico modificable de aumento de enfermedad renal crónica. (2,4)

Dentro de esta clasificación en los estadios 1 y 2 se puede considerar que es necesario la alteración del filtrado glomerular y otros signos de daño renal en cambio en los estadios 3-5 solo con el filtrado glomerular ya es característico un deterioro, ya que como se sabe a la enfermedad renal crónica se la define con valores menores de  $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$  SC y esto es debido a que representa más de un 50% de daño renal. (3,4)

### **4.3. EPIDEMIOLOGÍA**

En diferentes estudios se considera a la enfermedad renal crónica como un problema de salud pública mundial ya que aún no está totalmente bien diagnosticada pues puede haber personas que se encuentran en una etapa inicial de daño renal y aun así no están diagnosticados, además es una enfermedad que presenta altos costos para su tratamiento. (4,5) Se estima que este problema se presenta en aproximadamente 13-14 millones de personas en el mundo y su prevalencia y mortalidad aumenta con cada año. (4,17)

Un análisis realizado en el Ecuador en el año 2021 dentro de lo recolectado estimo que la enfermedad renal crónica es la cuarta causa de muerte además en el año 2017 el Ecuador tenía una población de 16 millones de habitantes a lo que 5739 fueron muertes por dicha enfermedad y presentaba una prevalencia de 1,2 millones de casos, (17) aunque el análisis realizado tuvo sus limitaciones por falta del registro sistemático necesario se demostró mediante datos conjuntos entre el IESS y el MSP que para el 2018 había aproximadamente una cantidad de 17 mil pacientes realizándose diálisis. (17)

### **4.4. FISIOPATOLOGÍA**

Mencionar la fisiopatología de la enfermedad renal crónica no es como en otras enfermedades ya que tiene muchas etiologías lo que conlleva múltiples daños para describir la fisiopatología, (4) pero para entender de manera general se debe comprender que el riñón tiene como función principal la eliminación de desechos a través de la filtración, (3) reabsorción y excreción lo cual se realiza a nivel de la unidad funcional del riñón que es la nefrona, se considera que es un daño crónico cuando el riñón no cumple con estas funciones y por lo que se llega a acumular los desechos en la sangre y a su vez realizan un desbalance a nivel de la química sanguínea. (5)

La enfermedad renal crónica progresa desde un daño renal agudo el cual al no ser diagnosticado puede empezar a compensar tratando de mantener la misma funcionalidad a esto se le denomina una hiperfiltración glomerular, (4,6) el momento en que el riñón ya no puede cumplir con estas funciones pierde la homeostasis en el cuerpo de líquidos y electrolitos presentando así una disminución de la diuresis, dejando de responder a las ingestas de agua y a su vez una retención de varias sustancias como el fosfato y a su vez se podrá ver el aumento de marcadores renales como urea y creatinina. (3,7)

#### 4.5. FACTORES DE RIESGO

La enfermedad renal crónica presenta múltiples factores de riesgo que pueden llegar a aumentar el daño renal y a su vez pueden estar presentes de manera simultánea lo que a su vez también potencian el daño renal, (7) existen factores que no se pueden modificar como la edad, la raza o el sexo, siendo el masculino el más afectado, (6) dentro de los factores que se pueden modificar encontramos a enfermedades como la diabetes, hipertensión, obesidad o hábitos como el tabaquismo que con controles adecuados o dejando dichos hábitos se podría disminuir el riesgo de daño renal. (6,18)

A parte de estos factores también se encuentran factores de riesgo que ayudan a una progresión del daño renal como la anemia o alteraciones en el metabolismo, para una comprensión didáctica se resumen los factores en la tabla 1. (3,19)

#### 4.6. CLÍNICA

La sintomatología de la enfermedad renal crónica depende mucho del daño renal que se presente ya que cuando se presenta un daño que oscila entre un 10% hasta el 30%, el riñón compensa y no presenta sintomatología, (7) pero en ciertos casos cuando el daño es mayor los primeros síntomas que se presentan es la nicturia y también otro de los primeros síntomas en aparecer es la poliuria, esto es debido a que el daño de las nefronas sigue en progreso provocando un aumento de la diuresis. (4,7)

Al momento que la enfermedad renal crónica se instaura como tal, hay 2 caminos, en el primero la enfermedad presenta síntomas claros de enfermedad como anorexia, astenia, náuseas insomnio y hasta edemas por la sobrecarga de líquidos y en el segundo caso puede seguir sin presentar ningún síntoma hasta ya encontrarse en estas terminales donde no existe otro camino más que la terapia de reemplazo o un trasplante renal, (3,7) el mayor desafío para los médicos es en cualquiera de los dos casos ya que en el primero los síntomas son tan inespecíficos que pueden ser de cualquier otra enfermedad y en el segundo caso tener un diagnóstico tardío y que será poco favorable para el paciente. (4,7)

La enfermedad renal crónica presenta múltiples manifestaciones clínicas las cuales dependen de la afección que se produjo a cada órgano o sistema por el daño renal el cual se encuentra agrupado en la **tabla 2.** (19)

## **4.7. DIAGNÓSTICO**

Para realizar un buen diagnóstico debemos basarnos en valorar la función renal y a su vez el daño estructural además de la cronicidad de la enfermedad y con esto se puede establecer el diagnóstico de enfermedad renal. (4,7)

### **Historia clínica**

Lo principal como en las otras patologías hay que realizar una buena historia clínica para poder recolectar los datos necesarios como antecedentes personales de enfermedades y hasta la toma de medicación y en cuanto a los familiares de cada paciente es necesario saber cualquier patología nefrológica, (5,7) además tener en cuenta cada signo y síntoma que nos menciona el paciente pues esto ayudará a realizar un diagnóstico temprano. (4,7)

La segunda parte importante se basa en la exploración física la cual es necesario revisar detalladamente al paciente en el cual se debe tomar en cuenta desde el peso, talla, es decir se debe realizar un perfil biofísico completo, (4,9) además también se debe realizar un examen de fondo de ojo en caso de pacientes con comorbilidades y aparte del examen particular se debe tomar en cuenta las extremidades en la cual debemos valorar coloración, pulsos y sobre todo edema característico de la sobrecarga de volumen. (5,9)

### **Pruebas complementarias de laboratorio**

Otro parámetro que presenta una recomendación alta es la estimación del filtrado glomerular el cuál es el equivalente de la cantidad de líquido que filtran las nefronas funcionales y para realizar esta prueba es necesario tener los valores de creatinina sérica (4,7) y con este valor existen varias ecuaciones que permiten tener el valor de filtrado glomerular estimado. (19)

Dentro de las ecuaciones más recomendadas para la determinación de enfermedad renal crónica es la CKD-EPI ya que ayuda con la exactitud, además la predicción de mortalidad y presenta una ventaja ante las otras ecuaciones que necesitan otros parámetros como edad, sexo y raza que alteran el valor de filtrado glomerular, razón por la cual o sobreestiman o infraestiman los resultados. (7,19)

A pesar de ser una ecuación recomendada se debe tomar ciertas consideraciones en las que no se puede usar las cuales son:

- Pacientes con IMC bajo o sobrepeso
- Amputaciones
- Menores de 18 años
- Alteraciones hepáticas
- Insuficiencia renal aguda
- Embarazadas (19)

En los pacientes que presentan estas condiciones se debe recoger la orina en 24 horas el cual nos va ayudar a obtener el valor de aclaramiento de creatinina y en caso de presentar un filtrado glomerular disminuido en grado 3a se debe pedir valores de cistatina C para la confirmación del diagnóstico. (20,21)

Un factor importante que puede indicar lesión renal es la albuminuria persistente la cual ayuda a determinar la progresión de la enfermedad, el pronóstico y la mortalidad sin estar correlacionado con el filtrado glomerular. (21) Los valores que nos indican un daño es una albuminuria igual o mayor a 30 mg/g. (20)

También se puede valorar el sedimento urinario tomando en cuenta la hematuria y la leucocituria que aparentemente no tenga alguna afección urinaria como una infección y que se mantenga por una duración de 3 meses. (5,19)

Las guías KDIGO recomiendan realizar la determinación de cociente creatinina / albuminuria y el análisis de proteínas en la tirilla reactiva. (21)

### **Pruebas complementarias de imagen**

Dentro de las pruebas más accesibles y que ayuda a identificar un daño estructural es la ecografía renal ya que nos proporciona la forma renal y en base a ello podemos sospechar de alguna etiología (19,24) porque pueden presentarse riñones pequeños o grandes o de forma unilateral un riñón pequeño lo que nos puede hacer pensar en enfermedades como glomerulonefritis, enfermedad poliquística o alguna estenosis de la arteria renal y en ciertas situaciones se puede hacer uso de una tomografía o una resonancia. (24)

## **Prueba histológica**

La biopsia renal es una prueba que da resultados anatomopatológicos el cual es de gran utilidad en enfermedades que alteran las estructuras fundamentales como glomérulo, vasos y túbulos, (19) además de alteraciones sistémicas y aparte de dirigirnos al diagnóstico también son útiles para decidir la terapéutica adecuada. (19,24)

Se debe tener en cuenta que la biopsia renal se debe realizar de manera individualizada en cada paciente en el cual se debe valorar los riesgos y beneficios ya que puede llegar a presentar muchas complicaciones y tan graves como la muerte y aunque no tan frecuentes también se toma en cuenta a la hemorragia y a la pérdida de un riñón. (19,24)

## **4.8. TRATAMIENTO**

El tratamiento de la enfermedad renal crónica está basado principalmente en el cambio de los hábitos de vida de cada paciente es decir control de alimentación para control de peso y dislipidemias tomando en cuenta que debe ser individualizada en cada paciente según su estadio de daño renal, (17,24) eliminar los hábitos tabáquicos ya que están directamente correlacionados con el daño renal, (19) además también se debe tomar en cuenta el ejercicio físico el cual se puede realizar con tranquilidad un ejercicio aeróbico moderado por 3 a 5 días de la semana durante unos 30 a 60 minutos al día ya que además de controlar el peso también ayudará a controlar en riesgo cardiovascular. (24)

En cuanto a las bebidas alcohólicas el consumo no se ha considerado dañino mientras el consumo sea moderado es decir se habla de 14 gramos en los hombres y en las mujeres 8 gramos, (17) pero se debe considerar las calorías, el fósforo, el potasio y el sodio que contienen dichas bebidas. (19)

### **Tratamiento de factores reversibles**

La enfermedad renal crónica en caso de ser desarrollada por una hipovolemia, casos de infecciones o uso de fármacos que alteren la circulación renal se debe tratar para hacer que la causa sea reversible y evitar un daño renal irreversible, (17,24) además en pacientes que presentan algún daño renal o un riesgo se debe tener cuidado con los fármacos nefrotóxicos para prevenir su daño. (24)

## **Tratamiento de trastornos metabólicos asociados a daño renal**

El tratamiento de los diferentes trastornos metabólicos tiene diferentes objetivos pues ayuda en la reducción de riesgos cardiovasculares y sobre todo en evitar que la enfermedad renal crónica progrese a una etapa de no retorno. (24)

**Hipertensión arterial:** según las guías europeas del 2018 tienen diferentes objetivos de control de la presión arterial dentro de estas es tratar que pacientes mayores de 65 años con cociente albúmina/creatinina se encuentre por valores menores de 30 mg/g mantengan presiones inferiores a 140/90 mm Hg, en caso de que los valores de albúmina creatinina sean iguales o mayores el objetivo de la presión será de 130/80 mm Hg. (18,24)

Dentro del tratamiento que se puede emplear en estos pacientes está recomendado la combinación de varios fármacos para lograr obtener los objetivos. (17) Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina II son los fármacos de elección en combinación con otros antihipertensivos como calcio antagonista o diuréticos. (19,24)

**Diabetes mellitus 2:** la base para evitar la progresión de esta enfermedad a que llegue a desarrollar una nefropatía diabética es la alimentación balanceada y el ejercicio físico ya que se ha demostrado que tener el control estricto en la glucemia ha dado más riesgo de hipoglucemia lo cual pone en riesgo la vida del paciente por lo que no es objetivo mantener HbA1c menor 7%. (17,19)

La terapéutica recomendada en pacientes con un filtrado glomerular mayor 45 ml/min el fármaco que va ser de elección es la metformina y en caso de tener un filtrado glomerular inferior la dosis se recomienda bajar en un 50%. (19,24)

### **Inhibidores sglT2 y diabetes mellitus 2**

En la actualidad han estado en estudio diferentes fármacos nuevos los cuales pertenecen a la familia de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 y se usan en el tratamiento de la diabetes mellitus 2 demostrando que presentan una protección renal, razón por la que es importante mencionar. (3,19)

#### **4.9. INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO GLUCOSA TIPO 2 (SGLT2)**

Los inhibidores SGLT2 son considerados fármacos hipoglucemiantes de segunda o tercera línea para el tratamiento de la diabetes mellitus 2 y aún en estudio para el tratamiento coadyuvante con insulina en la diabetes mellitus 1. (14,22)

Estos fármacos son conocidos de manera genérica como “gliflozinas”, su cotransportador fue descubierto en 1835 por químicos franceses, pero no se utilizó porque no tenía una buena absorción intestinal ya que causaba diarreas osmóticas y no era un inhibidor selectivo del cotransportador SGLT2. (23,24)

En la actualidad desde el 2015 se encuentran en estudio varios fármacos que no presentan las mismas complicaciones del pasado, estos fármacos se encuentran aprobados en estados unidos y Europa, aunque aún se mantienen en estudio clínico fase 3. (15,23)

Los inhibidores de la SGLT2 tienen una ventaja sobre la terapéutica tradicional de la diabetes mellitus 2 ya que estos no dependen de la insulina para disminuir la glucosa, (14) estos inhibidores al actuar en el cotransportador evitan la reabsorción de glucosa a la sangre razón por la que se disminuye los niveles de glucosa de manera independiente de la insulina. (23)

##### **Mecanismo de acción**

Los cotransportadores SGLT2 encontrados en el segmento S1 y S2 en el túbulo contorneado proximal son los encargados del 90% de la reabsorción de la glucosa y aunque su afinidad por la glucosa no es amplia, (14,22) pero sí su capacidad para el transporte de la misma, razón por la que al inhibir estos cotransportadores se consigue la eliminación de la glucosa y sodio. (14,22)

Cuando los inhibidores actúan a este nivel se produce una glucosuria lo que da como resultado una diuresis osmótica lo cual se ve reflejado con una disminución del volumen plasmático, pero no se afecta la osmolaridad plasmática, (14,22) con esto podemos destacar un proceso importante que dentro del cual gracias a la osmolaridad no se verá afectado el sistema renina angiotensina por ende no se activa. (13,25)

## **Farmacocinética y farmacodinamia**

Dentro de los fármacos con mayores avances en los estudios encontramos que tienen buena selectividad a los receptores SGLT2 son la EMPAGLIFLOZINA, ERTUGLIFLOZINA y la DAPAGLIFLOZINA los cuales son exclusivamente selectivos para los cotransportadores SGLT2 en cambio la CANAGLIFLOZINA tiene una ligera inhibición por los receptores SGLT1, (13,14) pero la ERTUGLIFLOZINA tiene una biodisponibilidad del 100%, la DAPAGLIFLOZINA 78% y la CANAGLIFLOZINA con la EMPAGLIFLOZINA tienen una biodisponibilidad >60%. (13,22)

Las gliflozinas tienen un metabolismo hepático con una vida media de entre 11 a 13 h de la DAPAGLIFLOZINA, CANAGLIFLOZINA y ERTUGLIFLOZINA (22,26) y en cambio la EMPAGLIFLOZINA presenta una vida media de 22h, en cuanto a su eliminación la DAPAGLIFLOZINA es el único que se excreta por vía urinaria en cambio el resto tiene una excreción tanto por vía urinaria y fecal. (22)

## **Posología**

En un metaanálisis en el cual se comparó la EMPAGLIFLOZINA, DAPAGLIFLOZINA y ERTUGLIFLOZINA en 3 situaciones diferentes de los pacientes, (22) las cuales fue pacientes que no tenían tratamiento farmacológico y mal control metabólico, la siguiente situación fue en pacientes que tomaban solo metformina y la última era en pacientes que tomaban metformina con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4. (14,26)

En caso de pacientes que tenían un mal control metabólico y sin tratamiento se encontró una eficacia en reducción de los niveles de la HBA1c a dosis de 15mg en comparación con la DAPAGLIFLOZINA y EMPAGLIFLOZINA. (13,22)

Cuando la metformina estaba acompañada de la ERTUGLIFLOZINA a dosis de 5mg y dosis de 15mg presentaron mejoras en relación a la HBA1c que con dosis similares de DAPAGLIFLOZINA, EMPAGLIFLOZINA y CANAGLIFLOZINA. (22)

En cuanto a pacientes que tenían alteraciones cardiacas, renales y diabetes mellitus 2 se considera que la EMPAGLIFLOZINA o la CANAGLIFLOZINA son eficaces en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, en caso de pacientes que tenían insuficiencia cardiaca se prefería el uso de DAPAGLIFLOZINA, EMPAGLIFLOZINA

y la CANAGLIFLOZINA, (22) por último, para pacientes que tenían una enfermedad renal crónica se considera que es preferible el uso de CANAGLIFLOZINA, DAPAGLIFLOZINA y EMPAGLIFLOZINA. (26)

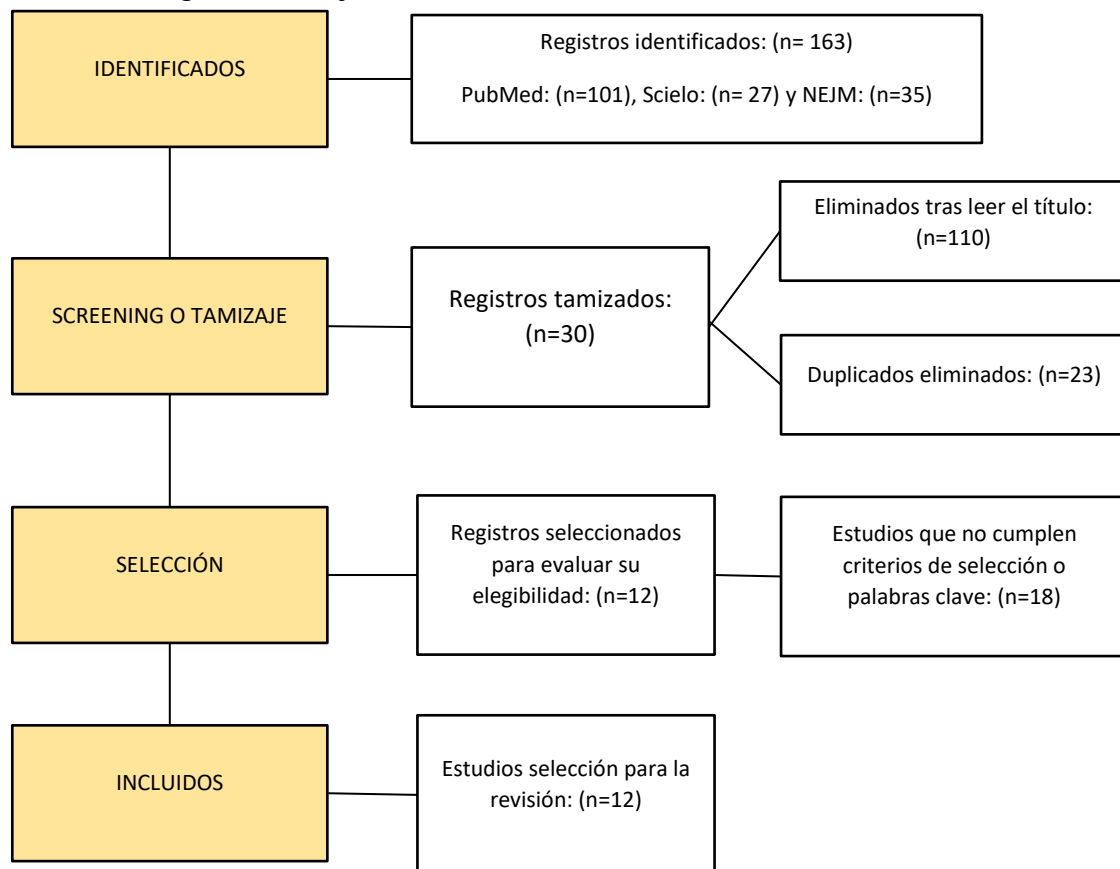
En base a esta evidencia se determinó que las dosis terapéuticas de las gliflozinas son:

- CANAGLIFLOZINA: su administración es por vía oral 100 mg una vez al día antes de la primera comida con dosis máxima de 300 mg. (22,26)
- DAPAGLIFLOZINA: su administración es por vía oral 10 mg una vez al día en cualquier hora con dosis de 5 mg en pacientes con alteración hepática.
- EMPAGLIFLOZINA: su administración es por vía oral 10 mg una vez al día con o sin alimentos en la mañana con dosis máxima de 25 mg. (22,26)
- ERTUGLIFLOZINA: su administración es por vía oral 5 mg por las mañanas con o sin comida con dosis máxima de 15 mg. (22,26)

## 5. RESULTADOS

Se obtuvieron 163 artículos a partir de los sistemas de información, que contenían las palabras clave. De estos se eliminaron 23 registros por estar duplicados, y 110, tras la lectura del título, en base a los criterios de inclusión y con solo la lectura de los títulos se consideraron 30 artículos, posteriormente se procedió a realizar la lectura del resumen de los artículos con lo que se eliminó 18 artículos por no contar con resultados que apoyen la investigación (n= 18), finalmente 12 artículos cumplieron con los criterios de inclusión que se utilizaron. **(grafico 1)**

**Gráfico 1.** Diagrama de flujo PRISMA



Los diferentes estudios que se utilizan para el desarrollo de la presente revisión sistemática en base a la revista, base de datos, año de publicación, autores, título y objetivos con sus respectivos resultados se resumen en la **tabla 3** encontrando que el 33.33% corresponde al año 2021, el 25% al año 2019 y en cuanto a los años 2020 y 2023 cada uno corresponde a un 16.66%, además cabe recalcar que dentro de dicha revisión se encuentra 1 artículo correspondiente al año 2016 el cual fue incluido por su evidencia irrefutable dentro del cual fue precursor de las próximas investigaciones.

Dentro de los diferentes estudios realizados se considera a los inhibidores de la SGLT2 como tratamiento para la diabetes mellitus de segunda o tercera línea, (26) pero se encontró evidencia en la cual se demostraba que no progresaba la enfermedad renal crónica en caso de pacientes que ya se encontraban en inicio de los estadios de daño renal. (22,26) Estos estudios se destacan que en su mayoría porque se realizaron en aproximadamente 125 países, en pacientes con diabetes mellitus en su gran mayoría y en 2 estudios de DAPAGLIFLOZINA y el de EMPAGLIFLOZINA se integran pacientes con nefropatía por IgA, además los pacientes para los estudios son personas de 50 años en adelante. Todos los ensayos realizados de los diferentes fármacos de la familia de los inhibidores SGLT2 fueron ensayos aleatorizados de doble ciego.

De acuerdo con Wanner et al en el ensayo aleatorizado doble ciego denominado EMPAREG OUTCOME realizado en 7020 pacientes en total dentro de los cuales se encontró se encontró un rango de 61 hasta 67 años y además se dividió en 2 grupos para su estudio según la tasa de filtrado glomerular en donde el primer grupo corresponde a 1819 pacientes con una tasa de filtrado glomerular inferiores a 59 mL/min/1.73m<sup>2</sup>SC y dentro del segundo grupo se encontró 5199 y su tasa de filtrado glomerular corresponde a 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>SC a cada uno de los grupos se les identificó diferentes características las cuales se encuentran en la **tabla 4**. (8) Se subdividió a estos 2 grupos para la administración de EMPAGLIFLOZINA a dosis de 10- 25 mg al día aleatoriamente y al resto de participantes se les administró placebo. (8) El valor de la media que se obtuvo para la duración del tratamiento fue de 2,6 años y la media del seguimiento de los pacientes que se mantuvo fue de 3,1 años. (8)

La valoración de los resultados en cuanto a nivel renal se definió en un análisis estadístico secundario dentro del cual se evidencia que el 12,7% de los pacientes que recibieron EMPAGLIFLOZINA presentaron una nefropatía incipiente o empeoraron, pero este valor fue menor en comparación con el grupo que recibió el placebo ya que su porcentaje fue de 18,8%, lo que nos demuestra que 39% equivale al riesgo relativo siendo una reducción importante y demostrando un índice de confianza (IC) 95% con su probabilidad=0.01, los valores se representan en el **gráfico 3**. (8) El análisis de supervivencia (**gráfico 4**) nos evidencia otros resultados importantes que fueron la evolución a macroalbuminuria que fue menor en el grupo de EMPAGLIFLOZINA con un porcentaje de 11,2% y en el placebo de un 16,2% lo que nos da un riesgo relativo del 38% con su IC del 95% y su

probabilidad  $<0.001$ , en cuanto a niveles de creatinina hubo una duplicación de un 1,5% en los pacientes que recibieron la EMPAGLIFLOZINA y un 2,6% en el del placebo lo que nos evidencia una reducción del 44% de riesgo relativo, un índice de confianza de 95% y valor de probabilidad  $<0.001$ , por último otro de los resultados significativos que se encontró es en relación con el inicio de diálisis ya que en este casos los valores encontrados fueron de 0.6% para el placebo y 0.3% para la EMPAGLIFLOZINA lo que nos arroja un CI de 95% con un valor de P de 0.04 y su reducción de riesgo relativo tiene un 55% de disminución. (8) En conclusión, con todos estos resultados la EMPAGLIFLOZINA a dosis altas y bajas se asoció a buenos resultados para las personas con nefropatía diabética pues no mostraba una progresión significativa de la enfermedad y con esto daba paso al estudio de nuevos fármacos. (8)

Una vez realizado el estudio sobre la EMPAGLIFLOZINA 5 años después se volvió a publicar otro estudio denominado EMPA-KIDNEY, (27) este ensayo aleatorizado doble ciego tuvo como objetivo valorar los efectos adversos, como avanza la enfermedad renal no solo en pacientes con nefropatía diabética ya que estos correspondían a un 54,0% dentro del estudio y con esto obtener una seguridad del fármaco en pacientes con enfermedad renal crónica. (27)

El ensayo se realizó en 6609 pacientes en su totalidad durante la aleatorización la edad media era de 63,8 años con un 33,2% de mujeres y el resto varones, las diferentes características de los pacientes se resumen en la **tabla 5**, la dosis a administrar de EMPAGLIFLOZINA fue de 10 mg tomada una vez al día en 3304 pacientes y en 3305 pacientes una dosis equivalente de placebo. (27) Los criterios que se tomaron en cuenta fueron que tenga una tasa de filtrado glomerular de por lo menos 20 y hasta 45 ml/min /1,73 m<sup>2</sup> aunque si se consideraron pacientes con una tasa de filtrado glomerular un poco más alta, en cuanto a la albúmina creatinina los valores que se tomaron en cuenta fueron de 200. (27)

Algo destacable que podemos tomar en cuenta de este ensayo es que presenta varias fortalezas dentro las cuales se tenemos que se realizó en un gran número de pacientes además que sus criterios para elegir a los pacientes eran muy amplios y que cada uno de ellos tuvo un buen apego al tratamiento por lo que se pudo hacer los seguimientos correctos. (27)

Gracias a dichas fortalezas dentro de los resultados primarios se pudo evidenciar que se produjo una progresión de la enfermedad renal en el 13,1% de pacientes que recibieron EMPAGLIFLOZINA frente a 16,9% del placebo lo que nos da un IC de 95% con riesgo relativo de 0,72 y su probabilidad igual a  $<0,001$  (**gráfico 5**) por lo que se demuestra su eficacia en pacientes con y sin diabetes, (27) en el caso de los resultados exploratorios y finales se evidenció que la tasa de filtrado glomerular en el grupo de la EMPAGLIFLOZINA al inicio de 2 meses tuvo una disminución brusca en comparación al placebo pero a partir de este tiempo se evidencia una diferencia de 1,37ml de la tasa de filtrado glomerular entre los dos grupos con un IC 95% (**gráfico 6**) ya que disminuyó el progreso de enfermedad renal crónica en el grupo de la EMPAGLIFLOZINA, por lo que este ensayo aporta una gran evidencia demostrando dichos beneficios. (27)

Otro de los fármacos que se encuentran en estudio como familia de los inhibidores SGLT2 es la CANAGLIFLOZINA la cual se realizó un ensayo doble ciego, aleatorizado en el año 2019 denominado CREDENCE. (16)

En el ensayo CREDENCE se utilizó 4401 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica albuminúrica con una edad media de 63 años y un porcentaje de 33,9% de mujeres, además estos pacientes presentaban una tasa de filtrado glomerular de grado 3b (**tabla 6**) a estos pacientes se les administró una dosis diaria de CANAGLIFLOZINA de 100 mg o placebo, además que se agregó conjuntamente un bloqueador del sistema renina angiotensina. (16) El seguimiento que se mantuvo fue de 2,62 años, dentro de los resultados primarios (**tabla 7 y gráfico 7**) demostrando que en los pacientes que recibieron CANAGLIFLOZINA presentaron una disminución significativa en comparación al placebo con relación a la enfermedad renal terminal, duplicación de los niveles de creatinina o muerte renal, lo que da como resultado un RR de 30% un IC de 95% con su valor de probabilidad de 0,00001, (16) otros de los resultados relevantes que se presentó en este estudio está correlacionado con la tasa de filtrado glomerular donde en el grupo de la CANAGLIFLOZINA durante las tres primeras semanas se presentó un descenso, posterior a esto la tasa de filtrado glomerular se invirtió empezando a disminuir en el grupo del placebo presentando una diferencia de 2,74ml con un IC 95% y un valor de probabilidad de 0,18, demostrado en el gráfico 8, este ensayo apoya la evidencia del ensayo realizado con la EMPAGLIFLOZINA con una disminución en la tasa de filtrado glomerular, presión arterial, peso y albuminuria. (11,16)

Otro ensayo que se realizó en años anteriores al de CREDENCE es CANVAS el cual de igual manera se presentaron un cierto nivel a favor de la CANAGLIFLOZINA por disminución del daño renal pero lo que mantenía en expectativa era que se presentó un alto nivel de amputaciones generalmente que más se veían involucrados los dedos de los pies por lo que no se tenía una eficacia para el uso de la CANAGLIFLOZINA, pero al realizarse el ensayo CREDENCE se demostró que dichas amputaciones no estaban correlacionadas con el medicamento administrado, pero aún se debería seguir un control. (11,28)

El beneficio renal de los inhibidores SGLT2 fue incidental en el primer estudio y corroborando por las siguientes razones por la que en el ensayo DAPA-CKD se buscaba la eficacia y además la seguridad de dichos fármacos en paciente que tuvieran una enfermedad renal, pero en estadios más avanzados como el estadio 4, de igual manera se tomó pacientes que pudieran o no tener como causa de daño renal la diabetes mellitus 2. (29)

Este ensayo aleatorizado multicéntrico y doble ciego se realizó en 4304 con una edad media de 61,8 años dentro de los cuales eran 1425 mujeres, dentro de los cuales se tomó en cuenta a pacientes que tenían una tasa de filtrado glomerular desde 25 mL/min/1.73m<sup>2</sup>SC es decir pacientes que se encontraban en un grado 4 según la escala de KDIGO, además también se tomó en cuenta la relación albúmina creatinina en la que los pacientes contaban con valores desde 2000 hasta 5000, para administrarles 10 mg de DAPAGLIFLOZINA una vez al día o un placebo (**tabla 8**). (29)

La media de seguimiento del estudio fue durante 2,4 años y durante el desarrollo se realizaron seguimientos a cada paciente para realizar pruebas de laboratorio, orina y toma de signos vitales para así ir recopilando la información, esto se dio en varios periodos pues la primera visita se les realizó a los dos meses, luego fue a los 4, 6 y 8 meses para mantenerse con un seguimiento cada 4 meses. (29)

Dentro de los efectos adversos se puede destacar que durante el estudio los pacientes no presentaron casos de cetoacidosis diabética y gracias a las propiedades del fármaco tampoco se evidencio casos de hipoglucemia por lo que se demostraba que era seguro para pacientes con diabetes mellitus 2. (29,30)

Cuando se comparó el ensayo CREDENCE y el ensayo DAPA-CKD se demostró que la DAPAGLIFLOZINA abre las puertas a ser un tratamiento más allá de solo a pacientes con diabetes mellitus 2 ya que en este ensayo se incluyeron pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (11,29) y dentro de esto se demostró que en total se acogió un total de 32,5 % de pacientes que no tenían diabetes y que un total de 14,5% tenían una tasa de filtrado glomerular con niveles de filtración inferiores a 30 ml. (29)

Los diferentes resultados y eventos adversos se resumen en la **tabla 9** dentro de los cuales se evidencia que en el caso de la tasa de filtrado glomerular presenta una disminución sostenida de 50%, muertes por causas renales y la enfermedad renal terminal se presentó en 197 en la DAPAGLIFLOZINA en comparación con el placebo que fue a 312 participantes lo que se presenta con un cociente de riesgo de 0,61, IC de 95% y una probabilidad de <0,001, en cuanto a las muertes que se presentaron en los dos diferentes grupos se presentó 101 en el grupo de la DAPAGLIFLOZINA en comparación a 146 en el grupo del placebo que se demuestra en el **gráfico 9** con un IR 0,69, IC 95% y su probabilidad de 0,004. (29,30)

En el estudio DAPA-CKD se encontró en un preanálisis que 624 pacientes presentaban una enfermedad renal crónica grado 4 para lo que se realizó una comparación en la respuesta a la administración de DAPAGLIFLOZINA en pacientes en estadio 4 contra pacientes de estadio 2-3 (10) donde se evidencio que no había una diferencia significativa entre dichos grupos lo cual se evidencia en el **gráfico 10** ya que se demuestra que no existía un valor significativo entre los resultados primarios y secundarios en donde los resultados generales de una tasa de filtrado glomerular estimada disminuida en un 50%, una enfermedad renal crónica y muertes por causa renal presentaron un riesgo relativo de 0.61 con un IC de 95% y un valor predictor de 0.22. (10,31) Dentro de dos preanálisis que se realizaron a base del ensayo DAPA-CKD dentro del cual participaron 4304 pacientes con enfermedad renal crónica de diferentes países, pero lo que hace enfoque estos dos preanálisis es que hubieron dentro de estos pacientes, 270 que tenían nefropatía por IgA a estos pacientes se le administró la DAPAGLIFLOZINA de 10 mg y placebo para valoración del fármaco en dicha enfermedad. (10,32) Se logró evidenciar que en estos pacientes hubo una disminución de la progresión de la enfermedad renal crónica en un 50% además que en muerte por causa renal se encontró que fue en 5 pacientes que recibieron DAPAGLIFLOZINA y en 20 que recibieron placebo con un índice de riesgo

de 0.29 y 0.24 respectivamente con un IC de 95% y un riesgo de probabilidad de 0.005 y 0.002 respectivamente lo que se evidencia en el **gráfico 11**. (10)

En conclusión, dentro de los artículos que evalúan la DAPAGLIFLOZINA se evidencia que todos los pacientes que han usado este fármaco presentaron un 50% de disminución de riesgos de hospitalización o muerte por el daño renal que presentan además de que mantienen la tasa de filtrado glomerular. (10,32)

Dentro de los últimos fármacos que ha puesto una valoración en pacientes con enfermedad renal crónica a causa de diabetes tipo 2 fue de la ERTUGLIFLOZINA la cual se realizó en el ensayo prospectivo denominado VERTIS CV este ensayo fue multicéntrico, doble ciego y aleatorizado dentro de dicho ensayo se trataba de demostrar la seguridad con pacientes que tengan diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiaca tratando de demostrar que este fármaco tenía mayor beneficio que el placebo. (33) El ensayo se realizó con un total de 8246 pacientes dentro de los cuales se asignó tres grupos diferentes aleatoriamente para la administración de 5 y 15 mg de ERTUGLIFLOZINA, y el grupo del placebo, otro dato importante en este estudio es que la mayoría de pacientes tenían entre 65 a 75 años, y la media de seguimiento para este estudio fue de 3,5 años. (33)

Durante este estudio se repartieron a los pacientes por la edad mayores y menores de 65 años y a su vez también mayores y menores de 75 años, y dentro de los resultados primarios que se presentaron se encontró una reducción de un 40% en el avance del daño renal en los grupos en el grupo de los pacientes que recibieron la ERTUGLIFLOZINA. (33,34)

En cuanto a los riesgos relativos con relación a la ERTUGLIFLOZINA se presentó un 34% menos que en el placebo, en cuanto a los efectos adversos que tienen mayor interés que se presentaron fueron infecciones micóticas y bacterianas en genitales, hipoglucemia y amputaciones, presentándose en 14 días post última administración de las dosis de ERTUGLIFLOZINA. (33,34)

En conclusión, dentro de este ensayo se demostró que la tasa de filtrado glomerular en el grupo de los pacientes que recibieron ERTUGLIFLOZINA al inicio del ensayo se presentó una disminución del filtrado glomerular en comparación con el placebo que se mantuvo, pero a finales del ensayo se demostró que la tasa de filtrado glomerular en el

grupo de ERTUGLIFLOZINA se mantuvieron sin demostrar una disminución significativa en comparación con el placebo que sí presentó disminución, además de que también se demostró que la ERTUGLIFLOZINA tuvo valores estables y favorecedores en pacientes mayores de 65 y 75 años, en cuanto a los valores de albúmina creatinina se mantuvieron en una disminución desde el inicio manteniéndose así hasta el final en el grupo de la ERTUGLIFLOZINA en comparación al placebo que, aunque mantuvo valores disminuidos era mayor en la ERTUGLIFLOZINA. (33,34)

**Tabla 3: Caracterización de los artículos con su respectiva Base de datos, Año de publicación, Autor, Revista e Idioma**

<b>N°</b>	<b>Base de Datos</b>	<b>Publicado en</b>	<b>Autores y año de la Publicación</b>	<b>Idioma</b>	<b>Título</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Resultados</b>
<b>1</b>	NEJM	NEJM	Dr. Christoph Wanner, Silvio E. Inzucchi, MD, John M. Lachin, Sc.D., David Fitchett (2016)	Ingles	Empagliflozina y progresión de la enfermedad renal en la diabetes tipo 2	“Realizar un análisis comparativo de la utilización de empagliflozina y placebo en paciente con eventos renales”	En pacientes con diabetes tipo 2 con alto riesgo cardiovascular, empagliflozina se asoció con una progresión más lenta de la enfermedad renal y tasas más bajas de eventos renales clínicamente relevantes que el placebo cuando se agregó a la atención estándar.
<b>2</b>	NEJM	Revista de nefrología	El grupo colaborativo EMPA-KIDNEY (2023)	Español	Empagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica	“Analizar el beneficio terapéutico de empagliflozina vs placebo en enfermedad renal”	la terapia con empagliflozina condujo a un menor riesgo de progresión de la enfermedad renal o muerte por causas cardiovasculares que el placebo
<b>3</b>	NEJM	Revista de nefrología (estudio CREDENCE)	Vlado Perkovic, MB, BS, Ph.D., Meg J. Jardine, MB, BS, Ph.D., Bruce Neal, MB, Ch.B., Ph.D., Séverine Bompont (2019)	Español	Canagliflozina y resultados renales en la diabetes tipo 2 y la nefropatía	“Determinar el riesgo de progresión de daño renal y eventos cardiovasculares entre uso de canagliflozina vs placebo”	En pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal, el riesgo de insuficiencia renal y eventos cardiovasculares fue menor en el grupo de canagliflozina que en el grupo de placebo en una mediana de seguimiento de 2,62 años.
<b>4</b>	PubMed	Science Direct	David ZI Cherney Ayodele Odutayo Subodh Verma	Ingles	Una gran victoria para la enfermedad renal diabética: CREDENCE	“Detallar los beneficios del uso de la canagliflozina mediante el ensayo CREDENCE”	Los resultados del ensayo CREDENCE (Canagliflozina y eventos renales en diabetes con evaluación clínica de nefropatía establecida) publicado recientemente han traído esperanza y

			(2019)				optimismo para el tratamiento de la ERC
5	PubMed	Clinical Kidney Journal	Beatriz Fernández - Fernández, Raúl Fernández-Prado, José Luis Gorriz, Alberto Martínez-Castelao, Juan F Navarro González, Esteban Porrini, María José Soler, Alberto Ortíz (2019)	Ingles	Canagliflozina y eventos renales en diabetes con nefropatía establecida ¿qué se aprendió sobre el tratamiento de la ER diabética con canagliflozina y atrasentan?	“demostrar el riesgo renal del uso de la canagliflozina mediante valoración de niveles de creatinina sérica”	Canagliflozina también disminuyó el criterio de valoración renal secundario ESKD, duplicando la creatinina sérica o muerte renal [HR 0,66 (IC 95 %: 0,53–0,81)], que fue similar en naturaleza e impacto al criterio de valoración principal en SONAR.
6	The New England Journal of Medicine	N Engl J Med	Hiddo JL Heerspink, Ph.D., Bergur V. Stefánsson, MD, Ricardo Correa-Rotter, MD, Glenn M. Chertow, (2020)	Ingles	Dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica	“Conocer el efecto de dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica, con o sin diabetes tipo 2.”	Entre los pacientes con enfermedad renal crónica, independientemente de la presencia o ausencia de diabetes, el riesgo de una combinación de una disminución sostenida en la TFG estimada de al menos el 50 %, enfermedad renal terminal o muerte por causas renales o cardiovasculares fue significativamente menor con dapagliflozina que con placebo.
7	PubMed	Nephrol Dial Transplant	David C. Wheeler, Bergur V. Stefánsson, Mijaíl Batyushin, Oleksandr	Ingles	El ensayo dapagliflozina y prevención de resultados adversos en la enfermedad	“Analizar e informar las características iniciales de la dapagliflozina reclutado de otros ensayos.”	En el ensayo DAPA-CKD se han inscrito participantes con una amplia gama de enfermedades renales subyacentes que reciben terapia de bloqueo del sistema renina-angiotensina. El ensayo examinará la

			Bilchenko , David ZI Cherney , Glenn M. Chertow, et al. (2020)		renal crónica (DAPA-CKD): características iniciales		eficacia y seguridad de dapagliflozina en participantes con ERC en estadios 2 a 4 y albuminuria aumentada, con y sin diabetes tipo 2.
8	PubMed	Kidney Int	Chertow, Glenn M.; Vart, Priya; Jongs, Niels; Toto, Robert D.; Gorriz, José Luis; Hou, Fanfan; et al. (2021)	Ingles	Efectos de la dapagliflozina en la enfermedad renal crónica en etapa 4	“Valorar la disminución sostenida de la TFGe del 50% o más, enfermedad renal terminal o muerte por una causa cardiovascular o relacionada con una enfermedad renal en pacientes con nefropatía por IgA.”	Entre los pacientes con ERC en etapa 4 y albuminuria, los efectos de dapagliflozina fueron consistentes con los observados en el ensayo DAPA-CKD en general, sin evidencia de mayores riesgos.
9	Articles from Journal of the American Society of Nephrology	J Am Soc Nephrol	David C. Wheeler Robert D. Toto Bergur V. Stefánsson Anna María Langkilde Hiddo JL Heerspink (2021)	Ingles	Un análisis preespecificado del ensayo DAPA-CKD demuestra los efectos de dapagliflozina sobre eventos adversos renales en pacientes con nefropatía por IgA	“Determinar la seguridad de la dapagliflozina en pacientes con nefropatía por IgA con albuminuria-creatinina presente en orina.”	Dapagliflozina redujo la relación albúmina-creatinina en orina en un 26% en comparación con el placebo. Hubo menos eventos adversos graves con dapagliflozina y no hubo nuevos hallazgos de seguridad en esta población. Por lo tanto, en participantes con nefropatía por IgA, dapagliflozina redujo el riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica con un perfil de seguridad favorable.
10	PubMed	Kidney Int	Jonathan Barrat, Jürgen Floege (2021)	Ingles	Inhibición de SGLT-2 en la nefropatía por IgA: ¿el nuevo	“Realizar un subanálisis del ensayo Dapagliflozina y prevención de resultados adversos en la enfermedad	Los SGLT2 son el tratamiento de elección tras la metformina en las personas con DM2 que han sufrido un

					estándar de atención?	renal crónica en pacientes con un diagnóstico de nefropatía por IgA.”	evento ateroesclerótico, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica.
<b>1 1</b>	PubMed	Diabetologia	Cherney DZI, Charbonnel B, Cosentino F, Dagogo-Jack S, McGuire DK, Pratley R, et al. (2021)	Ingles	Efectos de ertugliflozina sobre los resultados compuestos renales, la función renal y la albuminuria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2	“Evaluar el efecto de ertugliflozina en los resultados exploratorios relacionados con los riñones utilizando datos del ensayo eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety CardioVascular results (VERTIS CV).”	Entre las personas con diabetes tipo 2 y ECV ateroesclerótica, ertugliflozina redujo el riesgo del criterio de valoración renal compuesto exploratorio preespecificado y se asoció con la preservación de la TFGe y la reducción de la UACR.
<b>1 2</b>	Lancet Healthy Longev	Lancet Healthy Longev	Pratley RE, Cannon CP, Cherney DZI, Cosentino F, McGuire DK, Essex MN, et al. (2023)	Ingles	Resultados cardiorrenales, función renal y otros resultados de seguridad con ertugliflozina en adultos mayores con diabetes tipo 2 (VERTIS CV): análisis secundarios de un ensayo aleatorizado, doble ciego	“Demostrar la no inferioridad de ertugliflozina frente a placebo con respecto al resultado primario, eventos cardiorrenales.”	Los efectos de ertugliflozina sobre los resultados cardiorrenales, la función renal y los resultados de seguridad fueron en general similares en todos los subgrupos de edad. Estos resultados tienen el potencial de ayudar en la toma de decisiones clínicas al proporcionar una evaluación a largo plazo de la seguridad cardiorrenal y la tolerabilidad general de ertugliflozina en una gran población de adultos mayores.

## 6. DISCUSIÓN

El objetivo de la presente revisión sistemática es evidenciar si es favorable el uso de los inhibidores SGLT2 en pacientes con enfermedad renal crónica, mediante las diferentes revistas científicas como PubMed, NEJM, ELSEVIER, The Lancet, analicé 12 artículos los cuales fueron publicados a partir de 2019 y se toma en cuenta el primer artículo con fuerte evidencia para dicho objetivo planteado en esta revisión el cual fue publicado en el 2016 y a partir de este se realizan las posteriores investigaciones, las cuales fueron realizadas en diferentes países y en pacientes con enfermedad renal crónica que se encontraban en edades mayores a 50 años.

Todos los artículos que fueron seleccionados tenían en común un análisis sobre el beneficio de cada gliflozina aprobada con la enfermedad renal crónica, dentro de los cuales se demostró gran seguridad para su uso en pacientes con diabetes tipo 2 y en muy poca población con diabetes tipo 1, además de pacientes con edad avanzada y con nefropatías diferentes a la diabética, por consiguiente, una oportunidad de estudio sería encontrar evidencia de seguridad en pacientes con diabetes tipo 1 y además prolongar el tiempo de estudio para evidenciar efectos adversos ya que en los artículos revisados por la gran evidencia en los principales resultados se detuvieron los estudios.

Los inhibidores SGLT2 son una familia de fármacos inicialmente empleados como antidiabéticos, pero a base de varios ensayos se puso a prueba cada fármaco aprobado pues demostraron que no solo tiene beneficio en la diabetes tipo 2 ya que muchos de los pacientes que recibieron una dosis de los SGLT2 presentaron un deterioro más lento de la función renal o hasta menor daño cardiovascular. (26)

Dentro del ensayo EMPA – REG OUTCOME realizado en el año 2016 por el Dr. Christoph Wanner y colaboradores se demostró que la EMPAGLIFLOZINA fue administrada en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2 en caso de la diabetes tipo 1 se demostró que se podía administrar con insulina presentando resultados favorables a nivel renal, en caso de ambas diabetes se presentó que no solo fue un fármaco antidiabético ya que presentó beneficio en cuanto a presión arterial y disminución del peso. (8) Otro de los estudios que apoya la misma teoría de la EMPAGLIFLOZINA es el ensayo EMPA-KIDNEY el cual fue publicado en el 2023 con estos datos de la actualidad se refuerza la teoría de que al administrar 10 o 25 mg de dicho fármaco pues fue bien tolerado en

pacientes con daño renal desde un grado 2 hasta un grado 4, según la escala KDIGO, además de ese daño también se encontró una albuminuria moderada a elevada. (27)

En cuanto a la CANAGLIFLOZINA también se encontró un estudio principal denominado CRECENCE el cual fue publicado en el año 2019 dentro del cual se presenta una nueva evidencia para poder administrar otro fármaco para la diabetes mellitus tipo 2 además de pacientes con una nefropatía diabética dentro de los cuales se encuentran en estadios de daño renal G3b y G1 y para la albuminuria valores moderadamente elevados.

(16) La evidencia base presentada con los anteriores estudios con la EMPAGLIFLOZINA ayudó a que el estudio CRECENCE tuviera mayor validez para la administración de inhibidores de la SGLT2 para nefropatía diabética con una dosis de 100mg. (11)

Dentro de los efectos adversos en uno de los primeros ensayos que se presentó fueron la presencia de amputaciones de extremidades a causa de CANAGLIFLOZINA, pero dentro del ensayo CRECENCE se demostró que dichas amputaciones no estaban correlacionadas con dicho medicamento, razón por la cual se siguió considerando como medicamento favorable para la nefropatía diabética. (28)

El ensayo DAPA-CKD se presentó como una esperanza no solo para pacientes con nefropatía diabética ya que la administración de 10 mg de DAPAGLIFLOZINA demostró evidencia de que se podía administrar a pacientes que tuvieran un daño renal que no esté correlacionado con la diabetes como por ejemplo la nefropatía por IgA, demostrando una nefro protección sin correlación de una enfermedad en específico. (10,29) El uso de la DAPAGLIFLOZINA en pacientes con un daño renal crónico demostró que era favorable no solo en la protección renal ya que con esto los pacientes en estadios G3b a G1 y albuminuria moderadamente elevada tenían una disminución de la mortalidad por lo que se podía administrar como un complemento de tratamiento en pacientes que tengan dicho daño renal. (10,31) Además de ser favorable en pacientes no diabéticos, la DAPAGLIFLOZINA también presentó evidencia favorable en pacientes con una tasa de filtrado glomerular en estadio G4. (31)

Gracias a los valores presentados en el estudio CRECENCE el cual fue el primero en demostrar evidencia favorable para pacientes renales el estudio DAPA-CKD logró ampliar los dichos resultados y poner gran evidencia para la administración de los inhibidores SGLT2 para pacientes con enfermedad renal crónica. (29) Este estudio ayudó

a realizar un análisis de dicho ensayo dentro del cual se evalúa los efectos renales adversos en pacientes con nefropatía por IgA, dentro de los cuales los hallazgos fueron igual de consistente que otros ensayos más pequeños en donde el filtrado glomerular al inicio del estudio presentó un avance, pero posterior a esto se mantuvo durante todo el estudio sin sufrir ninguna otra alteración, además, la DAPAGLIFLOZINA demostró ser eficaz igual que los otros inhibidores SGLT2 para ayudar con la reducción de peso y en este caso demostró un aumento del hematocrito. (10,30)

Aunque el ensayo tuvo sus limitaciones por pacientes que dejaron de tomar la medicación se puede tener una esperanza de tratamiento para pacientes con nefropatía por IgA pues fue bien tolerado. (30)

Dentro de los últimos fármacos a considerar es la ERTUGLIFLOZINA la cual contribuye con los resultados anteriores y da su aporte pues este ensayo se realizó en pacientes de edad avanzada. (33) La ERTUGLIFLOZINA fue estudiada en el ensayo VERTIS CV en donde se administró 5 y 15 mg de ERTUGLIFLOZINA a dos grupos de pacientes, mayores y menores de 65 años y el otro grupo era de pacientes mayores y menores de 75 años y a su vez los compararon, encontrando datos similares entre los pacientes jóvenes y los pacientes de 75 años. (33,34) Al inicio del ensayo como en otros ensayos se presentó una disminución de la tasa de filtrado glomerular sobre todo en los pacientes mayores pero posterior a esto se mantuvo la tasa de filtrado glomerular, razón por la cual se demuestra que la ERTUGLIFLOZINA también es aceptado por pacientes de edad avanzada con daño renal sin encontrar nuevos problemas a la administración de dicho medicamento en paciente adultos mayores. (33,34)

Los diferentes ensayos que se realizaron como CREDENCE, EMPA – REG OUTCOME, DAPA-CKD y VERTIS CV por mencionar algunos, tienen todos en común que utilizaron inhibidores SGLT2 en pacientes con daño renal.

La función de las Gliflozinas en estos pacientes aún no está totalmente establecida se cree que la causa por la que se da una protección renal es debido a que reducen la presión dentro del glomérulo y eso a su vez tiene como respuesta que el sistema renina angiotensina – aldosterona no se active por lo tanto no se produce una vasoconstricción y esto ayuda a disminuir la presión intraglomerular ayudando a que la inflamación y

fibrosis dentro del glomérulo sea menor, conservando así las funciones renales e impidiendo que progrese en caso de los pacientes con daño renal.

El mayor beneficio de los inhibidores de los SGLT2 se puede considerar que son fármacos que dentro de su mecanismo de acción no dependen de la glucosa en sangre por lo que los efectos hipoglucemiantes o por contrario de cetoacidosis no se reportaron en cifras significativas en los diferentes ensayos.

## 7. CONCLUSIONES

La enfermedad renal crónica es conocida por el deterioro crónico tanto de la función como de la estructura del riñón por un periodo igual o mayor a 3 meses, además, también se considera a la tasa de filtrado glomerular menor a 60ml/min, este deterioro se puede dar por múltiples etiologías irreversibles como por ejemplo la diabetes, para el tratamiento de esta enfermedad se debe tener en cuenta múltiples factores, pero principalmente se debe tomar en cuenta los hábitos ya que en su mayoría con la simple mejora de estos se puede detener la progresión de la enfermedad, dentro de la presente revisión se encontró que el cambio en los hábitos nocivos se puede llegar a mejorar con una progresión de la enfermedad lenta, en caso del tratamiento farmacológico se basará según cada etiología, en caso de no tener un control adecuado la enfermedad progresa y se pasa a tratamientos más agresivos como es el caso de la diálisis o por último el trasplante renal.

Los inhibidores SGLT2 son un grupo de fármacos que en un inicio fueron aprobados para la utilización en la diabetes mellitus tipo 2, y en la actualidad se consideran como tratamiento de segunda o tercera línea, dentro de la revisión se encontró que esta familia de fármacos ayudaba también con los efectos adversos de dicha enfermedad como en caso de alteraciones cardíacas y renales, son bien tolerados por vía oral y su eliminación en su mayoría es por vía renal, para actuar se basan en los cotransportadores SGLT2 los cuales se encuentran en el túbulo contorneado proximal siendo responsables de captar la glucosa filtrada y eliminarla a través de la orina razón por la que no dependen de la cantidad de glucosa en sangre que el paciente tenga.

En la actualidad varios estudios revisados demuestran que las Gliflozinas eran bien tolerada en pacientes con alteraciones renales pues disminuyeron su hospitalización y mortalidad, además se encontró que fueron útiles en pacientes que tenían una enfermedad renal crónica avanza ya que los pacientes que estuvieron en estudio presentaban tasas de filtrado glomerular aproximadamente en grado G4 y G1, y durante los diferentes estudios se evidenció que en un inicio la tasa de filtrado glomerular disminuye de manera brusca para luego mantenerse estable con mínimas disminuciones lo que demostraba su seguridad para administrar en dichos pacientes, otro beneficio que se encontró es que se podía administrar independientemente de si la causa del daño renal eran la diabetes, ya que uno de los ensayos revisados demostró que se podía utilizar en pacientes que tenían diferentes nefropatías como por ejemplo la nefropatía por IgA, además, otro beneficio es

que podía ser seguro su utilización en pacientes con edades avanzadas como pacientes mayores de 75 años sin causar más daño en su función renal.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mier MVPR de, García-Montemayor V, López RO, Peregrín CM, Cabrera SS. Enfermedad renal crónica. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado. mayo de 2019;12(79):4683-92.
2. Pérez-Torres A, García MEG, López-Sobaler AM, Sánchez-Villanueva RJ, Gutiérrez RS. Insuficiencia Renal Crónica. Boletín Inf CEI. junio de 2021;8(1):88-90.
3. Martínez GG, Domínguez EG, Marín DP. Enfermedad renal crónica, algunas consideraciones actuales. MULTIMED [Internet]. mayo de 2020;24(2). Disponible en: <https://revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/1929>
4. Orlando EGS, Caridad GMZ, Beatriz RP. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes con enfermedad renal crónica en la Atención Primaria de Salud. MEFAGRAM [Internet]. 2022; Disponible en: <https://mefagram.sld.cu/index.php/jornada/mefagram2022/paper/view/56>
5. Ramos JFR, Miranda GLH, Ramos JFR, Miranda GLH. Factores de riesgo relacionados con enfermedad renal crónica. Policlínico Luis A. Turcios Lima, Pinar del Río, 2019. MediSur. 2022;20(1):59-66.
6. Peruana AM, Franco CCHC, Alvis-Peña D, Calderón-Franco C. Descripción de factores de riesgo para mortalidad en adultos con enfermedad renal crónica en estadio 3 - 5. Acta Médica Peru. julio de 2020;37(2):163-8.
7. Chipi-Cabrera JA, Fernandini-Escalona E, Chipi-Cabrera JA, Fernandini-Escalona E. Enfermedad renal crónica presuntiva en adultos mayores. Rev Colomb Nefrol. 2019;6(2):138-51.
8. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, Eynatten M von, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. julio de 2016;375(4):323-34.
9. Lo KB, Gul F, Ram P, Kluger AY, Tecson KM, McCullough PA, et al. The Effects of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular and Renal Outcomes in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cardiorenal Med. enero de 2020;10(1):1-10.
10. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. Kidney Int. julio de 2021;100(1):215-24.

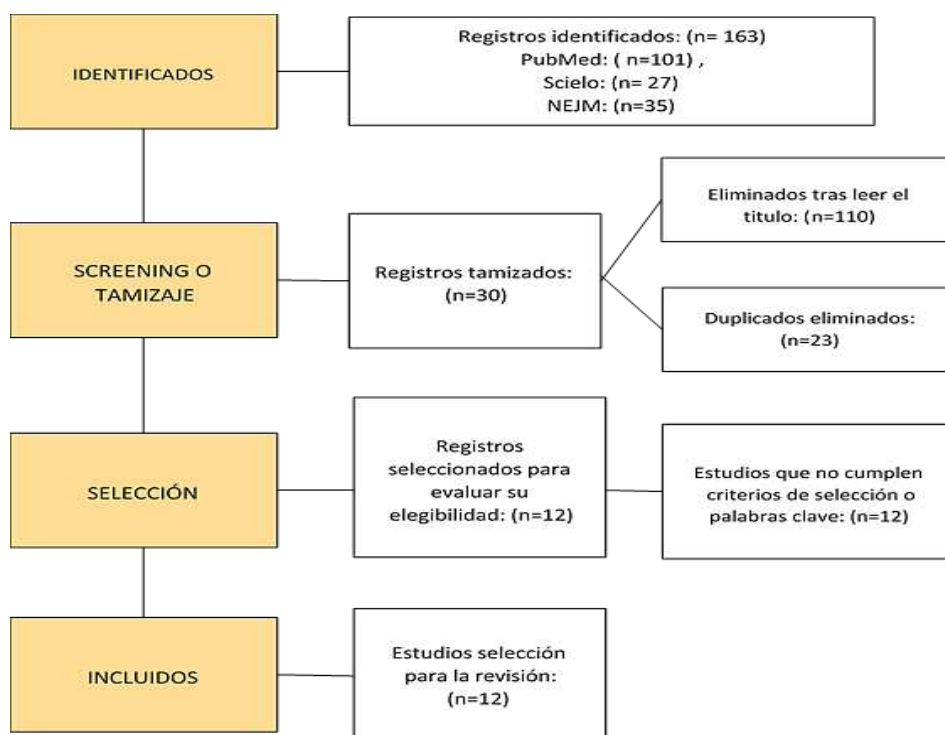
11. Cherney DZI, Odutayo A, Verma S. A Big Win for Diabetic Kidney Disease: CREDENCE. *Cell Metab.* mayo de 2019;29(5):1024-7.
12. Yamada T, Wakabayashi M, Bhalla A, Chopra N, Miyashita H, Mikami T, et al. Cardiovascular and renal outcomes with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* diciembre de 2021;20(1):1-13.
13. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ [Internet].* enero de 2021;372. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.m4573>  
<https://www.bmj.com/content/372/bmj.m4573.abstract>
14. Guzmán JR, Saucedo JR, García ARJR. Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la diabetes. *Rev ALAD.* 2022;5(1):19-37.
15. Diabetes AA de. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* enero de 2019;42(Suppl 1):S90-102.
16. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* junio de 2019;380(24):2295-306.
17. Pillajo Sánchez BL, Guacho Guacho JS, Moya Guerrero IR. La enfermedad renal crónica. Revisión de la literatura y experiencia local en una ciudad de Ecuador - Dialnet. *Rev Colomb de Nefro.* 2021;8(3):1-10.
18. Boyano IV, Fernández GT. Factores de riesgo y progresión a tratamiento renal sustitutivo de la nefropatía diabética. *Soc Esp Nefrol [Internet].* 2019;11(2). Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-X1888970019003260>
19. Sánchez GAM, Gómez MFL, Gómez MPF, Núñez JFM, Martínez AI, Álvarez CL, et al. *Nefrología y urología.* Ediciones Univ Salamanca [Internet]. 1 de marzo de 2021 [citado 7 de septiembre de 2023]; Disponible en: <https://www.eusal.es/index.php/eusal/catalog/book/978-84-1311-481-1>
20. Arana AV, Castela AM, Teruel JLG, Moreno F de Á, González JFN, Romeo MJS. Enfermedad Renal Diabética: Albuminuria y Progresión | *Nefrología al día.* Soc Esp Nefrol [Internet]. abril de 2020; Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es->

articulo-enfermedad-renal-diabetica-albuminuria-progresion-292

21. Abdel PFN, Francisco RC. Resultados de un programa de detección temprana de nefropatía diabética. *Med Int Méx.* marzo de 2019;35(2):198-207.
22. Verma S, Jüni P, Mazer CD. Pump, pipes, and filter: do SGLT2 inhibitors cover it all? *The Lancet.* enero de 2019;393(10166):3-5.
23. Rodríguez JH, Domínguez YA, Espinal OMM. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el tratamiento de la diabetes mellitus. *Rev Cuba Endocrinol [Internet].* 2020;31(3). Disponible en: <https://revendocrinologia.sld.cu/index.php/endocrinologia/article/view/250/278>
24. García-Maset R, Bover J, Morena JS de la, Diezhandino MG, Hoyo JC del, Martín JES, et al. Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* mayo de 2022;42(3):233-64.
25. González V, González V. Gliflozinas: más que antidiabéticos orales. Una breve revisión de la literatura. *Rev Urug Cardiol [Internet].* julio de 2021;36(2). Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-04202021000201401&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202021000201401&lng=es&nrm=iso&tlng=es)  
[http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1688-04202021000201401&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1688-04202021000201401&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
26. Loiola PE. Inhibidores de la SGLT2. ¿Cuál es el lugar en terapéutica? *FMC Form Médica Contin En Aten Primaria.* octubre de 2020;27(8):419-27.
27. Group TEKC. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* enero de 2023;388(2):117-27.
28. Fernandez-Fernandez B, Fernandez-Prado R, Górriz JL, Martinez-Castelao A, Navarro-González JF, Porrini E, et al. Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation and Study of Diabetic Nephropathy with Atrasentan: what was learned about the treatment of diabetic kidney disease with canagliflozin and atrasentan? *Clin Kidney J.* junio de 2019;12(3):313-21.
29. 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.* octubre de 2020;383(15):1436-46.
30. Wheeler DC, Stefánsson BV, Batiushin M, Bilchenko O, Cherney DZI, Chertow GM, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease

- (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol Dial Transplant*. octubre de 2020;35(10):1700-11.
31. Chertow GM, Vart P, Jongs N, Toto RD, Gorriz JL, Hou FF, et al. Effects of dapagliflozin in stage 4 chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. septiembre de 2021;32(9):2352-61.
  32. Barratt J, Floege J. SGLT-2 inhibition in IgA nephropathy: the new standard of care? *Kidney Int*. julio de 2021;100(1):24-6.
  33. Cherney DZI, Charbonnel B, Cosentino F, Dagogo-Jack S, McGuire DK, Pratley R, et al. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. *Diabetologia*. junio de 2021;64(6):1256-67.
  34. Pratley RE, Cannon CP, Cherney DZI, Cosentino F, McGuire DK, Essex MN, et al. Cardiorenal outcomes, kidney function, and other safety outcomes with ertugliflozin in older adults with type 2 diabetes (VERTIS CV): secondary analyses from a randomised, double-blind trial. *Lancet Healthy Longev*. abril de 2023;4(4):e143-54.

## 9. ANEXOS



**Gráfico 1** Diagrama de Flujo PRISMA

**Fuente:** Inhibidores del SLGT2 y Enfermedad Renal Crónica

**Tabla 1:** clasificación de los grados de ERC en función del FG y la albuminuria o proteinuria

Categoría ERC	FG (ml/min)	Descripción	
G1	≥ 90	Normal o elevado	
G2	60-89	Ligeramente disminuido	
G3a	45-59	Ligera o moderadamente disminuido	
G3b	30-44	Moderada o gravemente disminuido	
G4	15-29	Gravemente disminuido	
G5	< 15	Fallo renal	
Categorías albuminuria	Orina 24 hs mg/24 hs	Muestra ... Alb/Cre mg/g	Muestra aislada Pro/Cre mg/mg
A1: Normal o levemente elevada	< 30	< 30	< 0,15
A2: Moderadamente elevada	30-300	30-300	> 0,3
A 3: Muy elevada	> 300	> 300	> 300

**Gráfico 2** clasificación de los grados de ERC en función del FG y la albuminuria o proteinuria.

**Fuente:** Perez, 2021. Insuficiencia renal crónica

<b>Factores de SUSCEPTIBILIDAD: incrementan la posibilidad de desarrollar daño renal.</b>	
- Edad avanzada	- Historia familiar de ERC
- Masa renal disminuida	- Bajo peso al nacer
- Raza negra y otras etnias	- HTA
- Diabetes	- Obesidad
- Nivel socioeconómico bajo	
<b>Factores INICIADORES: inician directamente el daño renal.</b>	
- Enfermedades autoinmunes	- Infecciones sistémicas
- Infecciones urinarias	- Litiasis renal
- Obstrucción vías urinarias	- Fármacos nefrotóxicos
- HTA	- Diabetes
<b>Factores de PROGRESIÓN: empeoran el daño renal y aceleran el deterioro de la función renal.</b>	
- Proteinuria persistente	- HTA mal controlada
- Diabetes mal controlada	- Tabaquismo
- Dislipemia	- Anemia
- ECV asociada	- Obesidad
<b>Factores de ESTADIO FINAL: incrementan la morbimortalidad en situación de fallo renal.</b>	
- Dosis baja de diálisis (Kt/V)	- Acceso vascular temporal para HD
- Anemia	- Hipoalbuminemia
- Derivación tardía a Nefrología	

**Tabla 1.** Factores de riesgo de la enfermedad renal crónica

**Fuente:** Ramos, 2022. Factores de riesgo relacionados con enfermedad renal crónica.

<b>Sistema nervioso</b>	
Encefalopatía urémica	Dificultad de concentración, obnubilación, mioclonias, asterixis.
Polineuropatía periférica	Difusa, simétrica y principalmente sensitiva. Síndrome de las piernas inquietas de predominio nocturno
Neuropatía autonómica	Hipotensión ortostática, respuesta anormal a la maniobra de Valsalva y trastornos en la sudoración
<b>Sistema hematológico</b>	
Anemia	Palidez, astenia, taquicardia, angor hemodinámico
Disfunción plaquetaria	Equimosis, menorragias, sangrado prolongado después de pequeñas heridas
Déficit inmune	Inmunidad celular y humoral. Respuesta a antígenos víricos y vacunas disminuida. Número de linfocitos B reducido. Anergia cutánea.
<b>Sistema cardiovascular</b>	
HTA	Pericarditis
Insuficiencia cardíaca congestiva	Claudicación intermitente
Angina de pecho	Accidentes cerebrovasculares
Arritmias	
<b>Aparato digestivo</b>	
Anorexia	Hemorragia digestiva alta o baja
Nauseas y vómitos	Diverticulitis
<b>Sistema locomotor</b>	
Prurito	Trastornos del crecimiento
Dolores óseos	Debilidad muscular
<b>Sistema endocrino</b>	
Dislipemia	Alteraciones función sexual y reproductora
Hiper glucemia	Ginecomastia (aumento prolactina)
Hiperinsulinemia	Resistencia periférica a la insulina

**Tabla 2.** Manifestaciones clínicas en la ERC

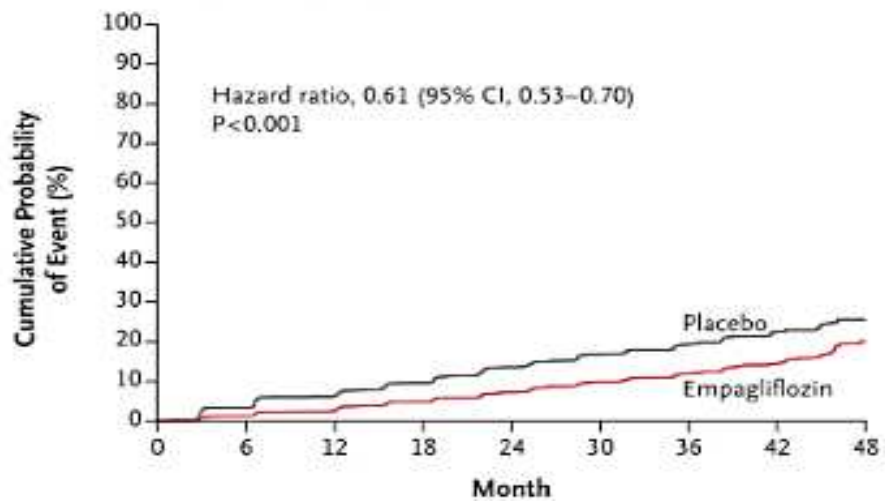
**Fuente:** Martínez, 2020. Enfermedad renal crónica y eventos adversos

Characteristic	Patients with eGFR of 59 ml per Minute per 1.73 m <sup>2</sup> or Less		Patients with eGFR of 60 ml per Minute per 1.73 m <sup>2</sup> or More	
	Placebo (N=607)	Empagliflozin (N=1212)	Placebo (N=1726)	Empagliflozin (N=3473)
Age — yr	67.1±8.2	67.1±7.6	61.9±8.6	61.7±8.5
Male sex — no. (%)	418 (68.9)	816 (67.3)	1262 (73.1)	2518 (72.5)
Body-mass index†	30.9±5.4	31.0±5.5	30.6±5.2	30.5±5.2
Glycated hemoglobin — %‡	8.03±0.85	8.07±0.86	8.10±0.84	8.07±0.84
Interval of >10 yr since diagnosis of type 2 diabetes — no. (%)	422 (69.5)	794 (65.5)	917 (53.1)	1876 (54.0)
Blood pressure — mm Hg				
Systolic	136.4±18.7	136.1±18.0	135.6±16.7	135.0±16.6
Diastolic	74.6±10.3	74.5±9.9	77.6±10.0	77.4±9.5
Estimated glomerular filtration rate — ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	48.6±7.8	48.4±8.2	82.7±16.6	83.1±17.1
Urinary albumin to-creatinine ratio — no. (%)§				
<30	283 (46.6)	566 (46.7)	1099 (63.7)	2223 (64.0)
30 to 300	205 (33.8)	411 (33.9)	470 (27.2)	926 (26.7)
>300	115 (18.9)	223 (18.4)	145 (8.4)	286 (8.2)
Cholesterol — mg/dl				
Low-density lipoprotein¶	85.0±36.1	84.4±35.8	84.8±35.1	86.5±36.0
High-density lipoprotein	42.9±10.7	44.2±12.5	44.4±11.5	44.7±11.7
Triglycerides — mg/dl	180.4±107.4	173.5±108.1	167.2±125.6	169.4±136.4
Coronary artery disease	482 (79.4)	938 (77.4)	1281 (74.2)	2606 (75.0)
History of stroke**	156 (25.7)	293 (24.2)	397 (23.0)	791 (22.8)
Peripheral artery disease††	130 (21.4)	314 (25.9)	349 (20.2)	667 (19.2)
Cardiac failure‡‡	89 (14.7)	174 (14.4)	155 (9.0)	288 (8.3)
Concomitant medication — no. (%)				
Angiotensin-converting-enzyme inhibitor or angiotensin-receptor blocker	502 (82.7)	1031 (85.1)	1366 (79.1)	2766 (79.6)
Beta-blocker	415 (68.4)	829 (68.4)	1083 (62.7)	2226 (64.1)
Diuretic	355 (58.5)	710 (58.6)	633 (36.7)	1336 (38.5)
Calcium-channel blocker	227 (37.4)	446 (36.8)	561 (32.5)	1082 (31.2)
Statin	461 (75.9)	966 (79.7)	1312 (76.0)	2663 (76.7)
Aspirin	495 (81.5)	981 (80.9)	1432 (83.0)	2894 (83.3)
Metformin	369 (60.8)	711 (58.7)	1365 (79.1)	2746 (79.1)
Sulfonylurea	234 (38.6)	480 (39.6)	758 (43.9)	1534 (44.2)
Insulin	357 (58.8)	699 (57.7)	778 (45.1)	1551 (44.7)

**Tabla 4** Características de los pacientes al inicio, según la tasa de filtración glomerular estimada

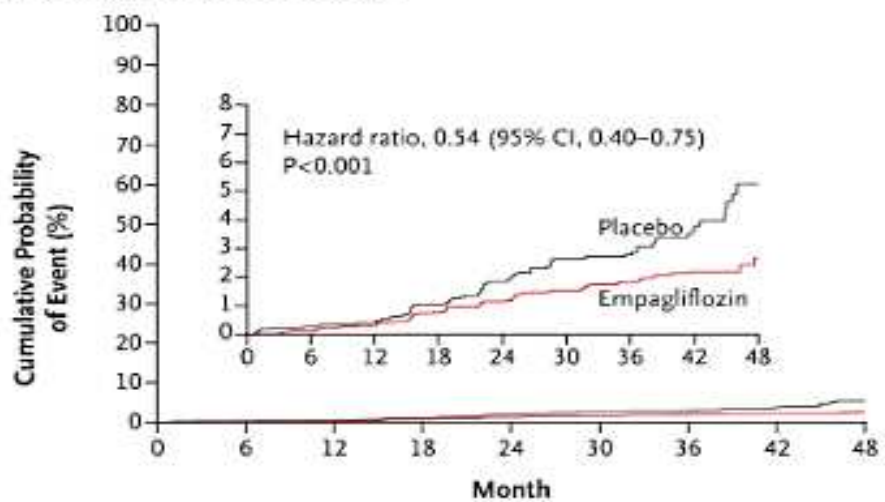
**Fuente:** Wanner. 2016. Empagliflozina y enfermedad renal crónica

**A Incident or Worsening Nephropathy**



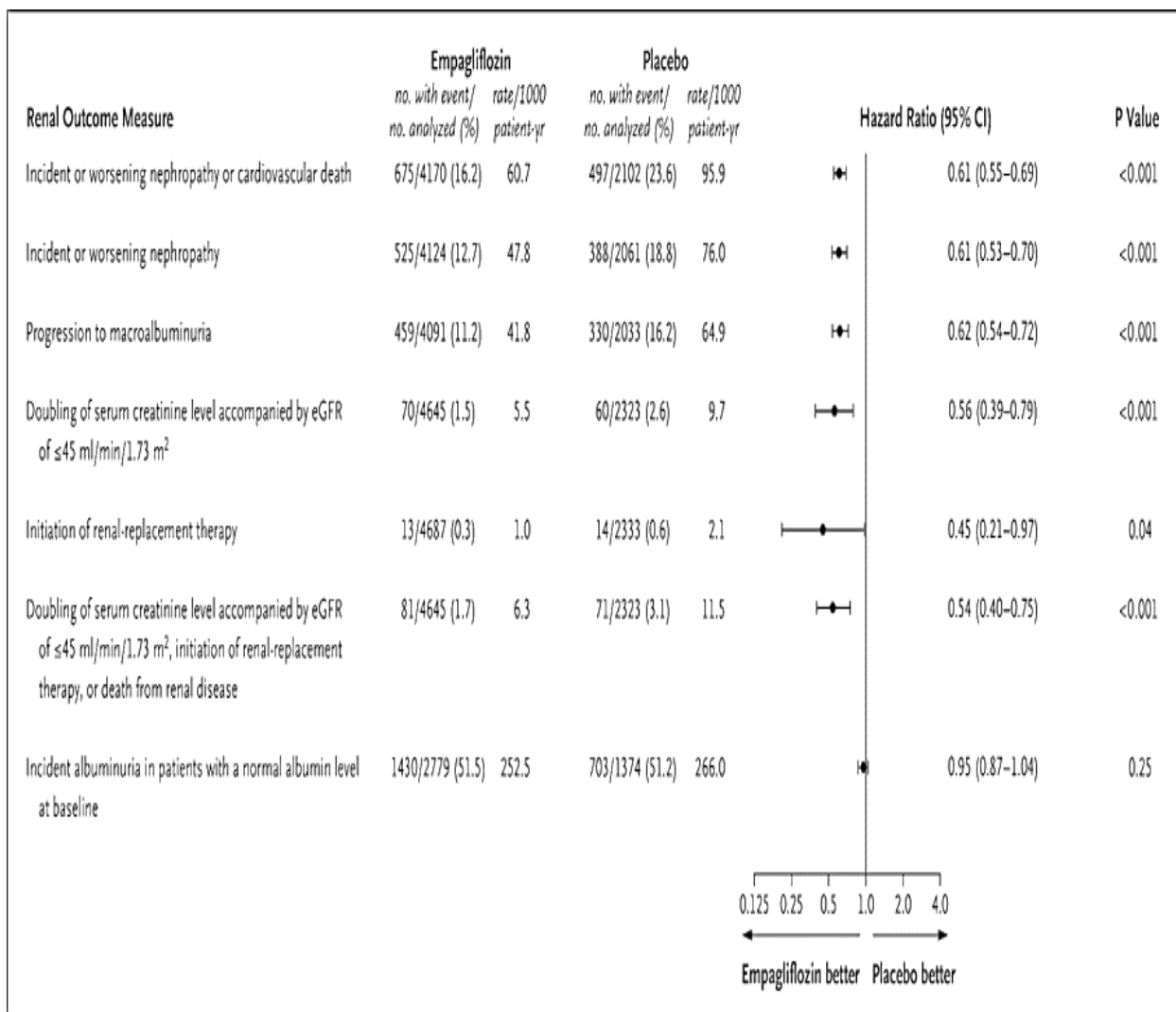
No. at Risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin		4124	3994	3848	3669	3171	2279	1887	1219	290
Placebo		2061	1946	1836	1703	1433	1016	833	521	106

**B Post Hoc Renal Composite Outcome**



No. at Risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin		4645	4500	4377	4241	3729	2715	2280	1496	360
Placebo		2323	2229	2146	2047	1771	1289	1079	680	144

**Gráfico 3** Análisis de Kaplan-Meier de dos resultados renales clave.  
**Fuente:** Wanner. 2016. Empagliflozina y enfermedad renal crónica

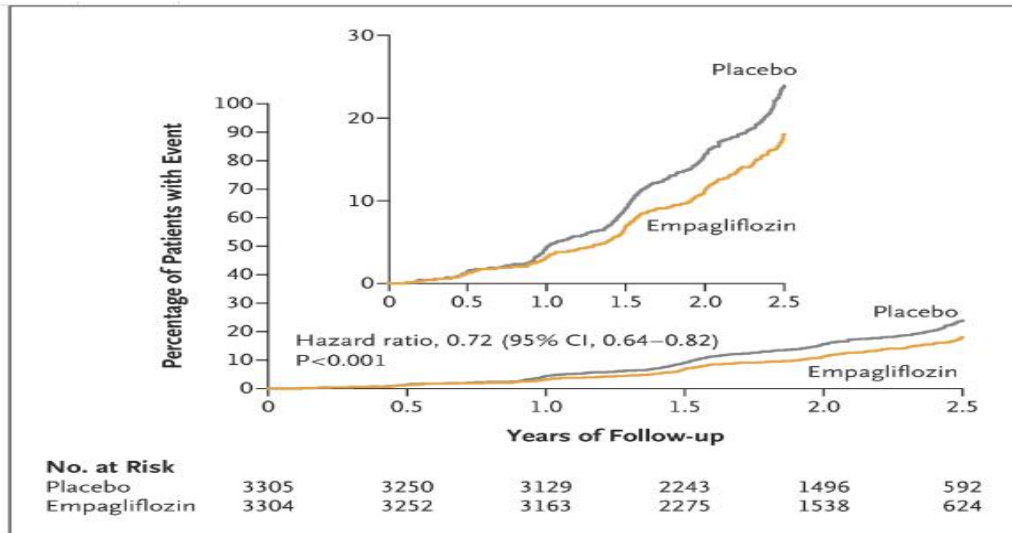


**Gráfico 4** Comparación de riesgos para siete resultados renales.

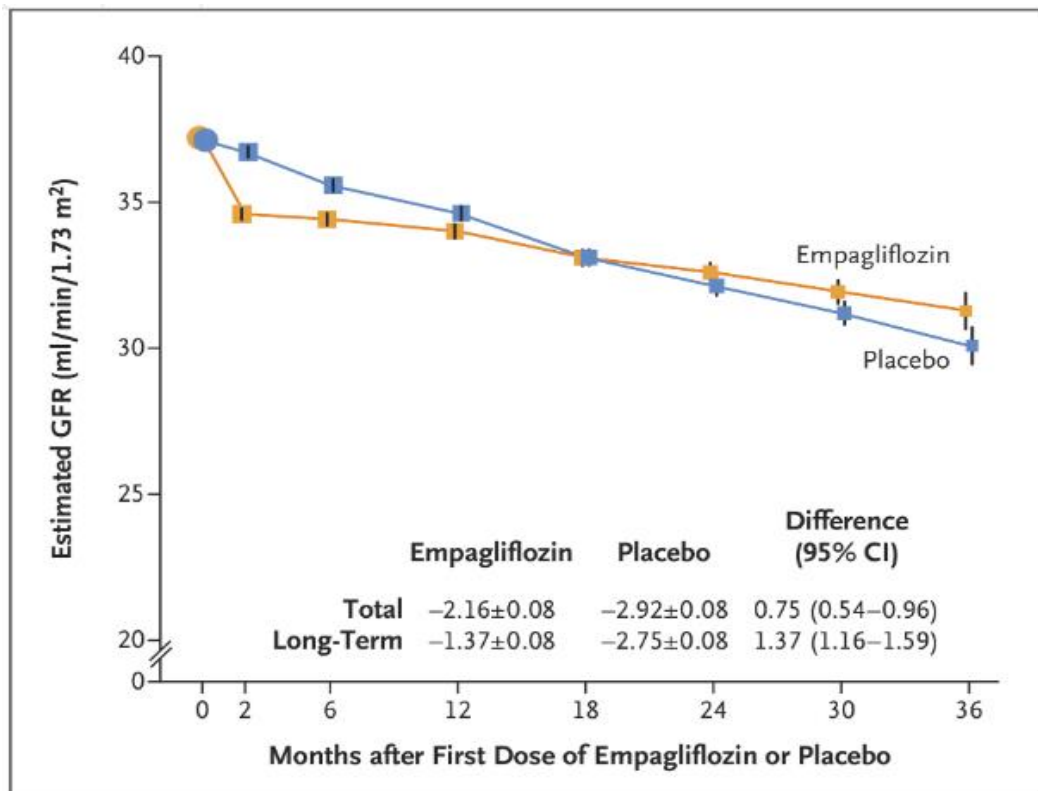
**Fuente:** Wanner. 2016. Empagliflozina y enfermedad renal crónica

Characteristic	Empagliflozin (N = 3304)	Placebo (N = 3305)
Age — yr	63.9±13.9	63.8±13.9
Female sex — no. (%)	1097 (33.2)	1095 (33.1)
Race — no. (%)†		
White	1939 (58.7)	1920 (58.1)
Black	128 (3.9)	134 (4.1)
Asian	1194 (36.1)	1199 (36.3)
Multiple	14 (0.4)	7 (0.2)
Other	29 (0.9)	45 (1.4)
History of diabetes — no. (%)‡		
Yes	1525 (46.2)	1515 (45.8)
No	1779 (53.8)	1790 (54.2)
Diabetes type — no./total no. (%)		
Type 1	34/1525 (2.2)	34/1515 (2.2)
Type 2	1470/1525 (96.4)	1466/1515 (96.8)
Other or unknown	21/1525 (1.4)	15/1515 (1.0)
History of cardiovascular disease — no. (%)§		
Yes	861 (26.1)	904 (27.4)
No	2443 (73.9)	2401 (72.6)
Blood pressure — mm Hg		
Systolic	136.4±18.1	136.7±18.4
Diastolic	78.1±11.7	78.1±11.9
Body-mass index¶	29.7±6.7	29.8±6.8
Estimated GFR		
Mean — ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	37.4±14.5	37.3±14.4
Distribution — no. (%)		
<30 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	1131 (34.2)	1151 (34.8)
≥30 to <45 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	1467 (44.4)	1461 (44.2)
≥45 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	706 (21.4)	693 (21.0)
Urinary albumin-to-creatinine ratio  **		
Geometric mean (95% CI)	219 (205–234)	226 (211–242)
Median (IQR)	331 (46–1061)	327 (54–1074)
Distribution — no. (%)		
<30	665 (20.1)	663 (20.1)
≥30 to ≤300	927 (28.1)	937 (28.4)
>300	1712 (51.8)	1705 (51.6)
Median NT-proBNP (IQR) — ng/liter	162 (70–421)	159 (68–417)
Baseline medications — no. (%)		
Renin–angiotensin system inhibitor	2831 (85.7)	2797 (84.6)
Any diuretic	1362 (41.2)	1453 (44.0)
Any lipid-lowering medication	2190 (66.3)	2188 (66.2)
Cause of kidney disease — no. (%)		
Diabetic kidney disease	1032 (31.2)	1025 (31.0)
Hypertensive or renovascular disease	706 (21.4)	739 (22.4)
Glomerular disease	853 (25.8)	816 (24.7)
Other	387 (11.7)	421 (12.7)
Unknown	326 (9.9)	304 (9.2)

**Tabla 5.** Características iniciales de los pacientes para el uso de la empagliflozina  
**Fuente:** Grupo de empagliflozina, 2023, Empagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica.



**Gráfico 5.** Representación gráfica de la progresión de la enfermedad renal.  
**Fuente:** Grupo de empagliflozina, 2023, Empagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica



**Gráfico 6** replantación grafica de los cambios en la tasa de filtrado glomerular  
**Fuente:** Grupo de empagliflozina, 2023, Empagliflozina en pacientes con Enfermedad Renal Crónica.

<b>Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*</b>			
<b>Characteristic</b>	<b>Canagliflozin (N = 2202)</b>	<b>Placebo (N = 2199)</b>	<b>All Patients (N = 4401)</b>
Age — yr	62.9±9.2	63.2±9.2	63.0±9.2
Female sex — no. (%)	762 (34.6)	732 (33.3)	1494 (33.9)
Race or ethnic group — no. (%)†			
White	1487 (67.5)	1444 (65.7)	2931 (66.6)
Black	112 (5.1)	112 (5.1)	224 (5.1)
Asian	425 (19.3)	452 (20.6)	877 (19.9)
Other	178 (8.1)	191 (8.7)	369 (8.4)
Current smoker — no. (%)	341 (15.5)	298 (13.6)	639 (14.5)
Hypertension — no. (%)	2131 (96.8)	2129 (96.8)	4260 (96.8)
Heart failure — no. (%)	329 (14.9)	323 (14.7)	652 (14.8)
Duration of diabetes — yr	15.5±8.7	16.0±8.6	15.8±8.6
Cardiovascular disease — no. (%)	1113 (50.5)	1107 (50.3)	2220 (50.4)
Amputation — no. (%)	119 (5.4)	115 (5.2)	234 (5.3)
Body-mass index‡	31.4±6.2	31.3±6.2	31.3±6.2
Blood pressure — mm Hg			
Systolic	139.8±15.6	140.2±15.6	140.0±15.6
Diastolic	78.2±9.4	78.4±9.4	78.3±9.4
Glycated hemoglobin — %	8.3±1.3	8.3±1.3	8.3±1.3
Estimated GFR — ml/min/1.73 m <sup>2</sup> §	56.3±18.2	56.0±18.3	56.2±18.2
Median urinary albumin-to-creatinine ratio (IQR)¶	923 (459–1794)	931 (473–1868)	927 (463–1833)

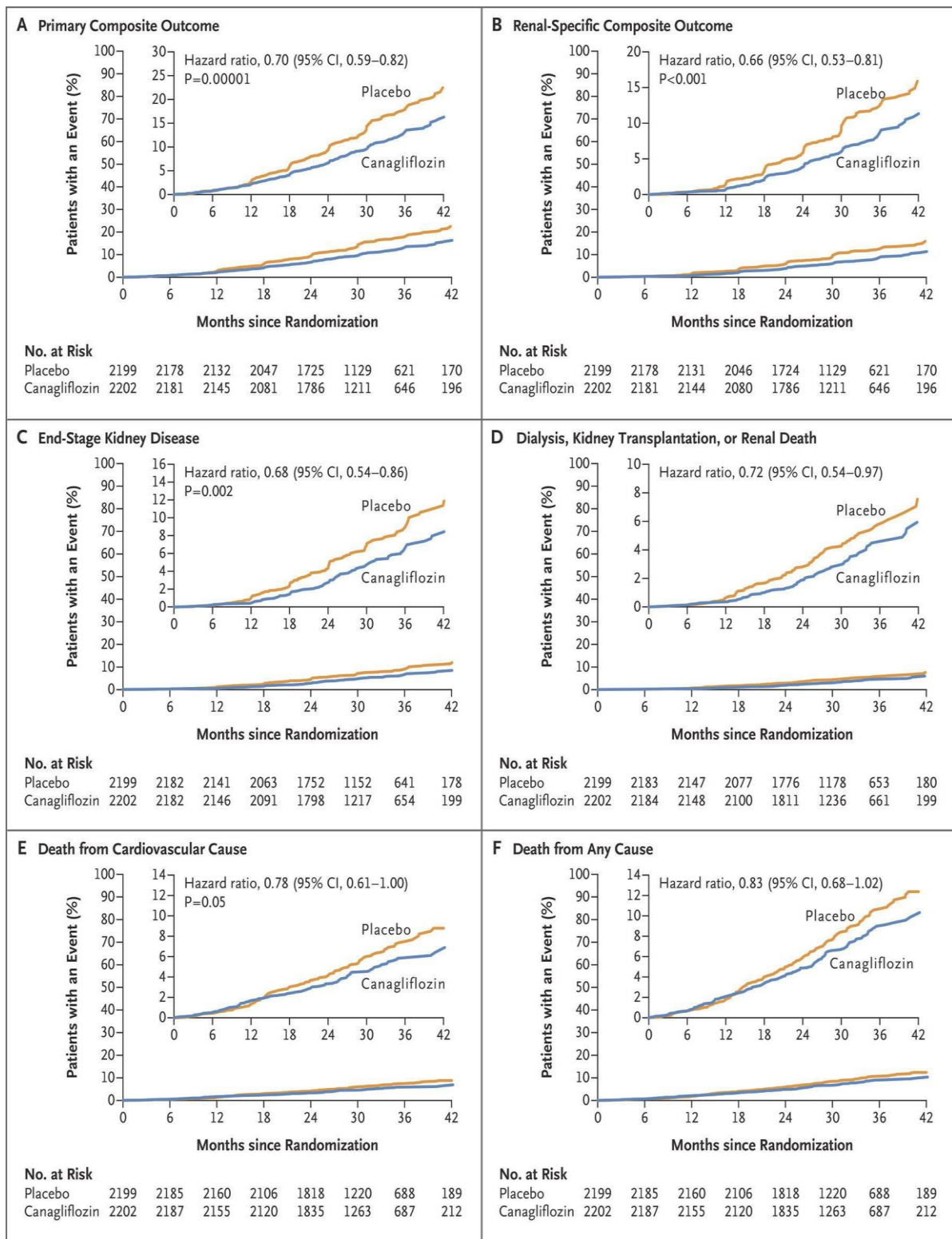
**Table 6.** Características clínicas y demográficas de los pacientes para el uso de la canagliflozina.

**Fuente:** Perkovic, 2019, Canagliflozina y enfermedad renal en diabetes tipo II.

Variable	Canagliflozin	Placebo	Canagliflozin	Placebo	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no./total no.		events/ 1000 patient-yr			
<b>Efficacy</b>						
Primary composite outcome	245/2202	340/2199	43.2	61.2	0.70 (0.59–0.82)	0.00001
Doubling of serum creatinine level	118/2202	188/2199	20.7	33.8	0.60 (0.48–0.76)	<0.001
End-stage kidney disease	116/2202	165/2199	20.4	29.4	0.68 (0.54–0.86)	0.002
Estimated GFR <15 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	78/2202	125/2199	13.6	22.2	0.60 (0.45–0.80)	NA
Dialysis initiated or kidney transplantation	76/2202	100/2199	13.3	17.7	0.74 (0.55–1.00)	NA
Renal death	2/2202	5/2199	0.3	0.9	NA	NA
Cardiovascular death	110/2202	140/2199	19.0	24.4	0.78 (0.61–1.00)	0.05
<b>Secondary outcomes</b>						
Cardiovascular death or hospitalization for heart failure	179/2202	253/2199	31.5	45.4	0.69 (0.57–0.83)	<0.001
Cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke	217/2202	269/2199	38.7	48.7	0.80 (0.67–0.95)	0.01
Hospitalization for heart failure	89/2202	141/2199	15.7	25.3	0.61 (0.47–0.80)	<0.001
End-stage kidney disease, doubling of serum creatinine level, or renal death	153/2202	224/2199	27.0	40.4	0.66 (0.53–0.81)	<0.001
Death from any cause	168/2202	201/2199	29.0	35.0	0.83 (0.68–1.02)	NA
Cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, or hospitalization for heart failure or unstable angina	273/2202	361/2199	49.4	66.9	0.74 (0.63–0.86)	NA
End-stage kidney disease, renal death, or cardiovascular death†	214/2202	287/2199	37.6	51.2	0.73 (0.61–0.87)	NA
Dialysis, kidney transplantation, or renal death†	78/2202	105/2199	13.6	18.6	0.72 (0.54–0.97)	NA
<b>Safety‡:</b>						
Any adverse event	1784/2200	1860/2197	351.4	379.3	0.87 (0.82–0.93)	NA
Any serious adverse event	737/2200	806/2197	145.2	164.4	0.87 (0.79–0.97)	NA
Serious adverse event related to trial drug	62/2200	42/2197	12.2	8.6	1.45 (0.98–2.14)	NA
Amputation	70/2200	63/2197	12.3	11.2	1.11 (0.79–1.56)	NA
Fracture	67/2200	68/2197	11.8	12.1	0.98 (0.70–1.37)	NA
<b>Cancer</b>						
Renal-cell carcinoma	1/2200	5/2197	0.2	0.9	NA	NA
Breast cancer§	8/761	3/731	4.1	1.6	2.59 (0.69–9.76)	NA
Bladder cancer	10/2200	9/2197	1.7	1.6	1.10 (0.45–2.72)	NA
Acute pancreatitis	5/2200	2/2197	1.0	0.4	NA	NA
Hyperkalemia¶	151/2200	181/2197	29.7	36.9	0.80 (0.65–1.00)	NA
Acute kidney injury	86/2200	98/2197	16.9	20.0	0.85 (0.64–1.13)	NA
Diabetic ketoacidosis	11/2200	1/2197	2.2	0.2	10.80 (1.39–83.65)	NA

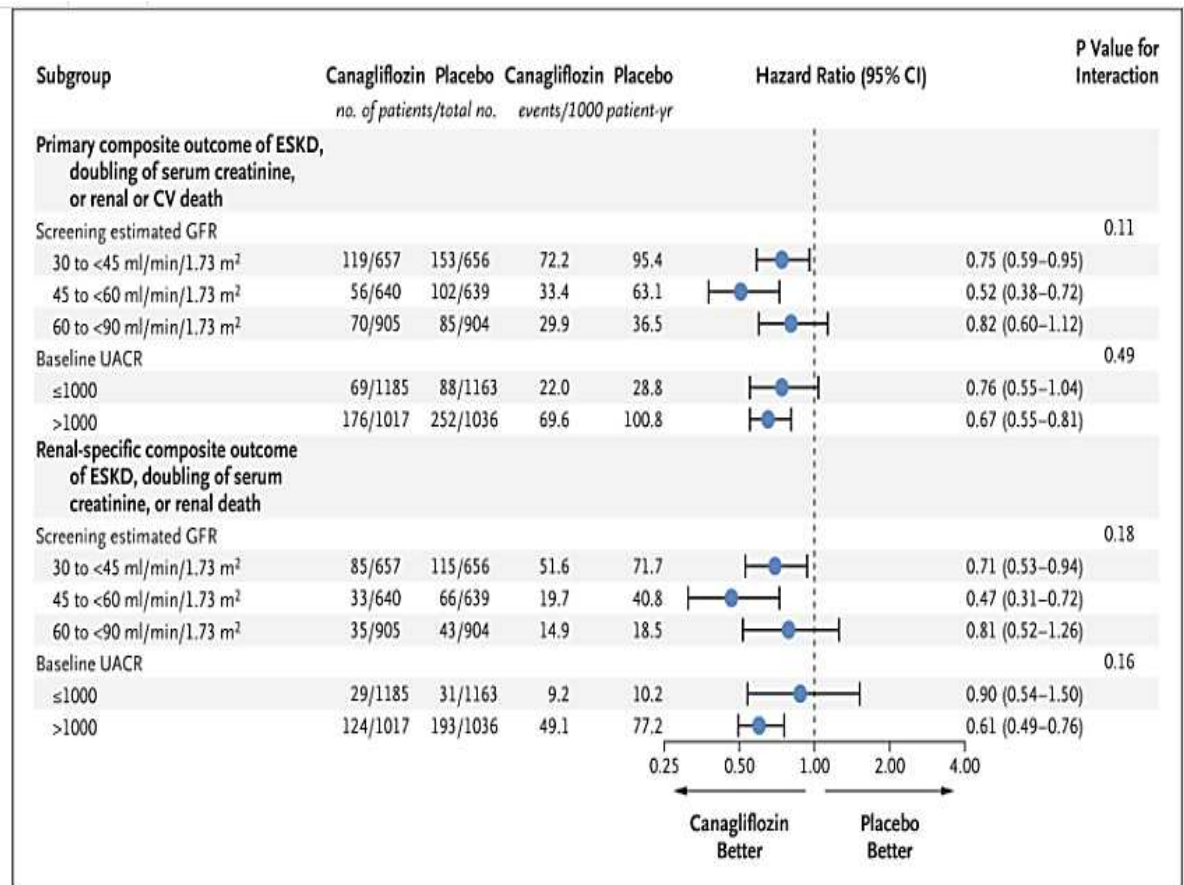
**Tabla 7.** Eficacia y seguridad de la canagliflozina.

**Fuente:** Perkovic, 2019, Canagliflozina y enfermedad renal en diabetes tipo II.



**Gráfico 7.** Resultados de mortalidad renal.

**Fuente:** Perkovic, 2019, Canagliflozina y enfermedad renal en diabetes tipo II.



**Gráfico 8.** Análisis de la tasa de filtración glomerular y albuminuria en subgrupos.

**Fuente:** Perkovic, 2019, Canagliflozina y enfermedad renal en Diabetes Tipo II.

Characteristic	Dapagliflozin (N=2152)	Placebo (N=2152)
Age — yr	61.8±12.1	61.9±12.1
Female sex — no. (%)	709 (32.9)	716 (33.3)
Race — no. (%)†		
White	1124 (52.2)	1166 (54.2)
Black	104 (4.8)	87 (4.0)
Asian	749 (34.8)	718 (33.4)
Other	175 (8.1)	181 (8.4)
Weight — kg	81.5±20.1	82.0±20.9
Body-mass index‡	29.4±6.0	29.6±6.3
Current smoker — no. (%)	283 (13.2)	301 (14.0)
Blood pressure — mm Hg		
Systolic	136.7±17.5	137.4±17.3
Diastolic	77.5±10.7	77.5±10.3
Estimated GFR		
Mean — ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	43.2±12.3	43.0±12.4
Distribution — no. (%)		
≥60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	234 (10.9)	220 (10.2)
45 to <60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	646 (30.0)	682 (31.7)
30 to <45 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	979 (45.5)	919 (42.7)
<30 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	293 (13.6)	331 (15.4)
Hemoglobin — g/liter	128.6±18.1	127.9±18.0
Serum potassium — mEq/liter	4.6±0.5	4.6±0.6
Urinary albumin-to-creatinine ratio§		
Median (interquartile range)	965 (472–1903)	934 (482–1868)
>1000 — no. (%)	1048 (48.7)	1031 (47.9)
Type 2 diabetes — no. (%)	1455 (67.6)	1451 (67.4)
Cardiovascular disease — no. (%)¶	813 (37.8)	797 (37.0)
Heart failure — no. (%)	235 (10.9)	233 (10.8)
Previous medication — no. (%)		
ACE inhibitor	673 (31.3)	681 (31.6)
ARB	1444 (67.1)	1426 (66.3)
Diuretic	928 (43.1)	954 (44.3)
Statin	1395 (64.8)	1399 (65.0)

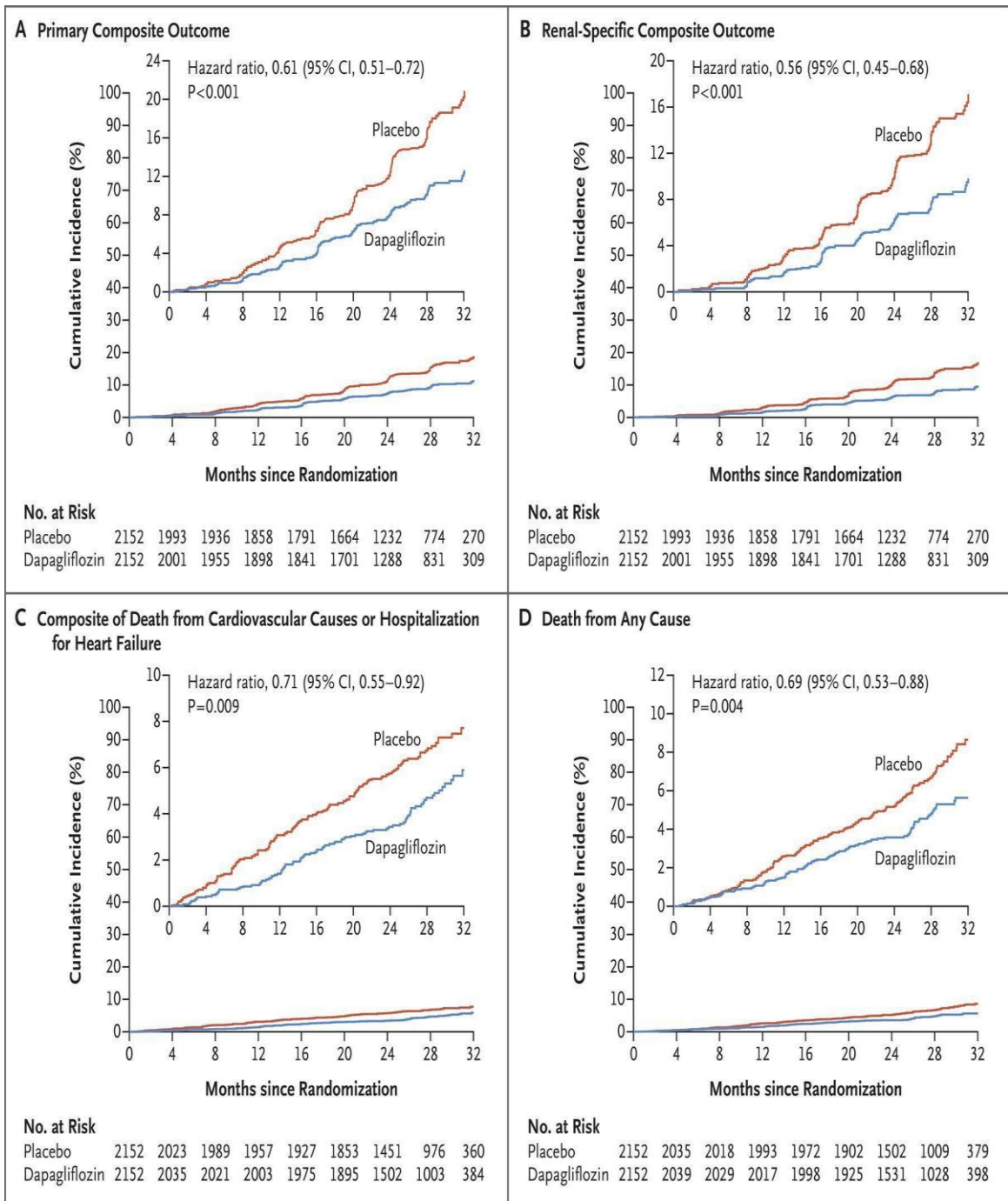
**Tabla 8.** Características clínicas y demográficas de la dapagliflozina

**Fuente:** HIDD0, 2020, Dapagliflozina en pacientes con Enfermedad Renal Crónica.

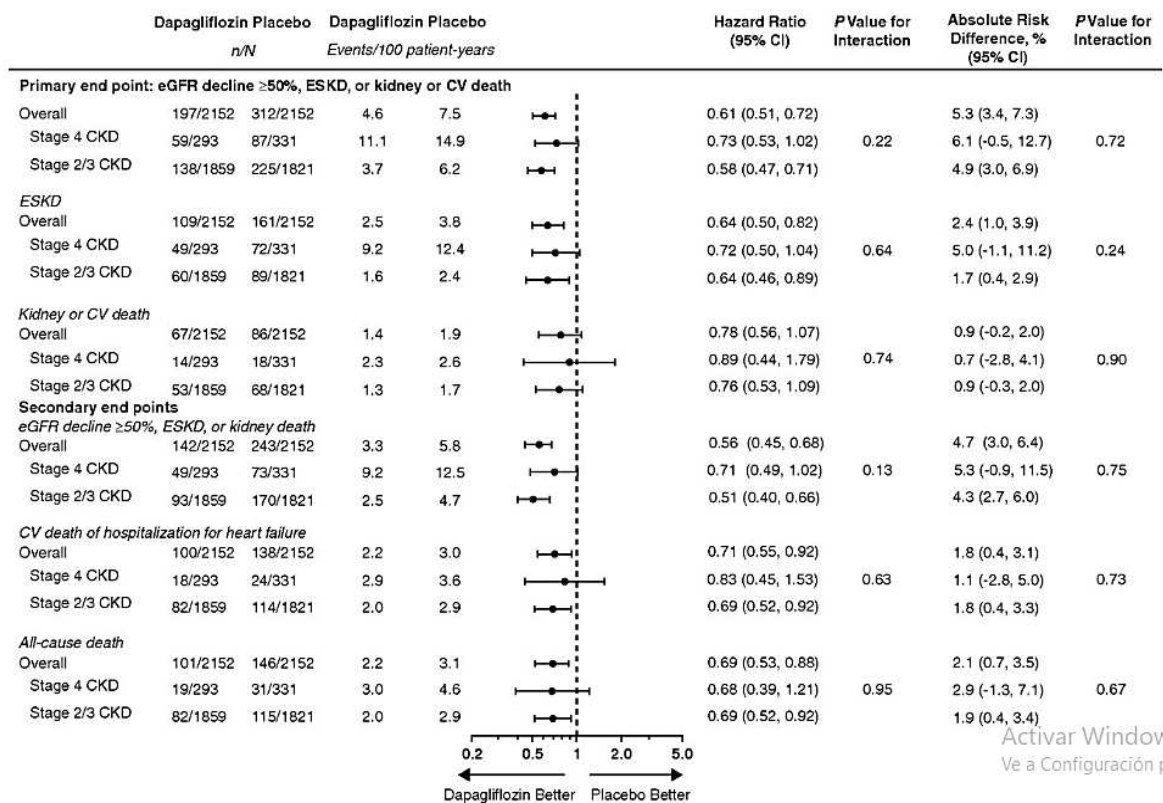
Outcome	Dapagliflozin		Placebo		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no./total no. (%)	events/100 patient-yr	no./total no. (%)	events/100 patient-yr		
<b>Primary outcome</b>						
Primary composite outcome	197/2152 (9.2)	4.6	312/2152 (14.5)	7.5	0.61 (0.51–0.72)	<0.001
Decline in estimated GFR of $\geq 50\%$	112/2152 (5.2)	2.6	201/2152 (9.3)	4.8	0.53 (0.42–0.67)	NA
End-stage kidney disease	109/2152 (5.1)	2.5	161/2152 (7.5)	3.8	0.64 (0.50–0.82)	NA
Estimated GFR of $<15$ ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	84/2152 (3.9)	1.9	120/2152 (5.6)	2.8	0.67 (0.51–0.88)	NA
Long-term dialysis†	68/2152 (3.2)	1.5	99/2152 (4.6)	2.2	0.66 (0.48–0.90)	NA
Kidney transplantation†	3/2152 (0.1)	0.1	8/2152 (0.4)	0.2	—	NA
Death from renal causes	2/2152 (<0.1)	0.0	6/2152 (0.3)	0.1	—	NA
Death from cardiovascular causes	65/2152 (3.0)	1.4	80/2152 (3.7)	1.7	0.81 (0.58–1.12)	NA
<b>Secondary outcomes</b>						
Composite of decline in estimated GFR of $\geq 50\%$ , end-stage kidney disease, or death from renal causes	142/2152 (6.6)	3.3	243/2152 (11.3)	5.8	0.56 (0.45–0.68)	<0.001
Composite of death from cardiovascular causes or hospitalization for heart failure	100/2152 (4.6)	2.2	138/2152 (6.4)	3.0	0.71 (0.55–0.92)	0.009
Death from any cause	101/2152 (4.7)	2.2	146/2152 (6.8)	3.1	0.69 (0.53–0.88)	0.004
<b>Safety outcomes‡:</b>						
Discontinuation of regimen due to adverse event	118/2149 (5.5)	—	123/2149 (5.7)	—	—	0.79
Any serious adverse event	633/2149 (29.5)	—	729/2149 (33.9)	—	—	0.002
<b>Adverse events of interest</b>						
Amputation§	35/2149 (1.6)	—	39/2149 (1.8)	—	—	0.73
Any definite or probable diabetic ketoacidosis	0/2149	—	2/2149 (<0.1)	—	—	0.50
Fracture¶	85/2149 (4.0)	—	69/2149 (3.2)	—	—	0.22
Renal-related adverse event¶	155/2149 (7.2)	—	188/2149 (8.7)	—	—	0.07
Major hypoglycemia	14/2149 (0.7)	—	28/2149 (1.3)	—	—	0.04
Volume depletion¶	127/2149 (5.9)	—	90/2149 (4.2)	—	—	0.01

**Tabla 9.** Resultados primarios de la dapagliflozina

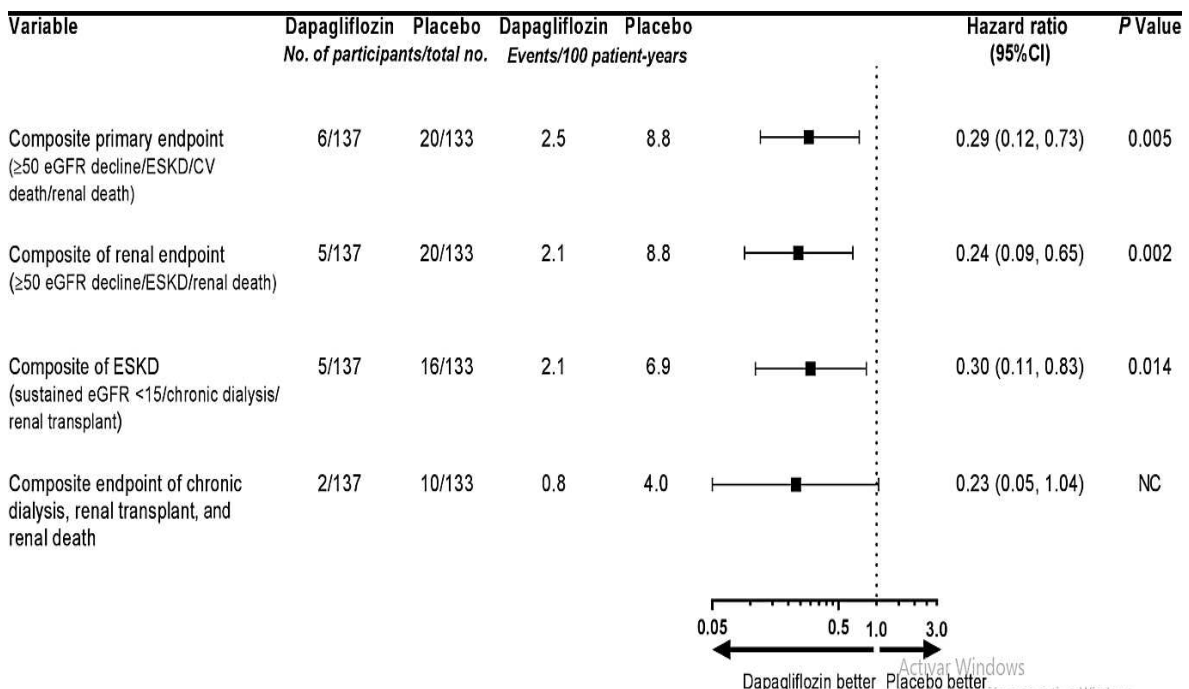
**Fuente:** HIDD0, 2020, Dapagliflozina en pacientes con Enfermedad Renal Crónica.



**Gráfico 9.** Representación de resultados primarios y secundarios de la dapagliflozina.  
**Fuente:** HIDD0, 2020, Dapagliflozina en pacientes con Enfermedad Renal Crónica.



**Gráfico 10.** Análisis de la tasa de filtración glomerular con el uso de la dapagliflozina.  
**Fuente:** HIDD0, 2020, Dapagliflozina en pacientes con Enfermedad Renal Crónica.



**Gráfico 11.** Análisis de la tasa de filtración glomerular y causa de muerte renal del uso de la dapagliflozina.  
**Fuente:** HIDD0, 2020, Dapagliflozina en pacientes con Enfermedad Renal Crónica.



**Paola Isabel Criollo Sinchi** portadora de la cédula de ciudadanía N° **0107085243**. En calidad de autora y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Inhibidores del SGLT2 y enfermedad renal crónica. Revisión sistemática”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, 27 de septiembre de 2023

F. 

**Paola Isabel Criollo Sinchi**

**C.I. 0107085243**